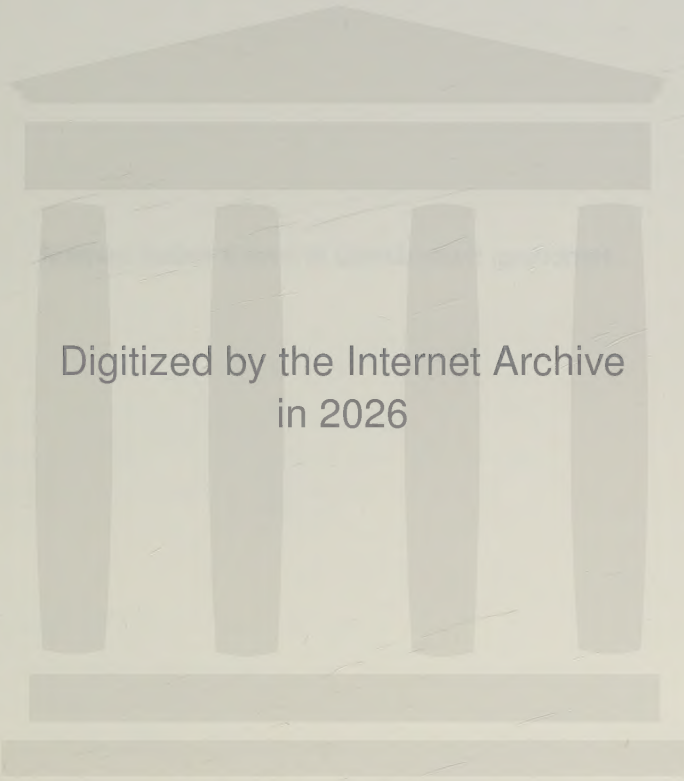


Vergleich verschiedener computer-
unterstützter Auswerteverfahren
von Tl-201-Myokardszintigrammen
in der Diagnostik der coronaren
Herzerkrankung

Gert D. Traurig

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552617_0042

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.



Aus dem Radiologischen Institut der
Städtischen Kliniken Fulda
Chefarzt: Professor Dr. med. J. P. Haas

Vergleich verschiedener computer-
unterstützter Auswerteverfahren
von Tl-201-Myokardszintigrammen
in der Diagnostik der coronaren
Herzerkrankung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Gert D. Traurig
aus München
Mainz 1981

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
A.1. Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen	1
A.2. Die Entwicklung der kardiovaskulären Nuklearmedizin	1
A.3. Herstellung von Thallium-201	3
A.4. Physikalische Eigenschaften des Thallium-201	4
A.5. Toxikologie des Thallium-201	4
A.6. Die Biokinetik des Thallium-201 und dessen Bedeutung für die klinische Anwendung	5
A.7. Ausgewählte Ergebnisse der Myocard-Szintigraphie mit Thallium-201 in der Diagnostik der coronaren Herzerkrankung	11
A.8. Strahlenbelastung bei Untersuchungen mit Thallium-201	15
B. Bemerkungen zur Entscheidungsanalyse	18
B.1. Die Entscheidungsmatrix	18
B.2. Die Receiver-Operating-Characteristic-Curve (ROC-Kurve)	21
C. Eigene Untersuchungen	24
C.1. Methodisches Vorgehen bei der Materialauswertung	24
C.2. Beschreibung des Patientenkollektivs	25
C.3. Durchführung der Cineangiographie	25
C.4. Belastungsmodus bei der Myocard-Szintigraphie	26
C.5. Durchführung der Myocard-Szintigraphie	28

D.	Beschreibung der Auswertemethoden	30
D.1.	Beschreibung der Auswertemethode I	31
D.2.	Beschreibung der Auswertemethode II	33
D.3.	Beschreibung der Auswertemethode III	37
D.4.	Beschreibung der Auswertemethode IV	39
D.5.	Beschreibung der Auswertemethode V	42
E.	Ergebnisse der eigenen Untersuchungen	45
E.1.	Ergebnis der Auswertemethode I	45
E.2.	Ergebnis der Auswertemethode II	49
E.3.	Ergebnis der Auswertemethode III	54
E.4.	Ergebnis der Auswertemethode IV	57
E.5.	Ergebnis der Auswertemethode V	60
F.	Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Auswertemethoden und Diskussion der ei- genen Ergebnisse in Zusammenschau mit den Literaturangaben	62
G.	Zusammenfassung	68
	Literaturverzeichnis	71

Dekan : Professor Dr. med. K.-H. Bäßler

1. Gutachter : Professor Dr. med. J. P. Haas

2. Gutachter : Professor Dr. med. K. Hahn

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.1981

A. Einleitung

Im Einleitungskapitel wird zunächst über die Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen berichtet, anschließend wird ein historischer Überblick über die Entwicklung der nuklearmedizinischen Herz-Kreislauf-Diagnostik gegeben. Dann wird auf die Herstellung, die physikalischen Eigenschaften und die Toxikologie des Thalliums eingegangen. Es folgt ein Abriß der biokinetischen Eigenschaften des Thallium-201 und deren Bedeutung für die klinische Anwendung. Ferner werden ausgewählte Ergebnisse der Myokardszintigraphie mit Thallium-201 in der Diagnostik der coronaren Herzerkrankung vorgelegt. Schließlich wird über die Strahlenbelastung des Patienten bei Untersuchungen mit Thallium-201 berichtet.

A.1. Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen war, mehrere computerunterstützte Auswerteverfahren von Thallium-201-Myocarszintigrammen bei der coronaren Herzerkrankung zu vergleichen, die Sensitivität, Spezifität und overall accuracy der jeweiligen Methode zu beschreiben und mit den Ergebnissen der Literatur zu vergleichen. Darüber hinaus sollten die eigenen Untersuchungsergebnisse für die Routinediagnostik Verwendung finden.

A.2. Die Entwicklung der kardiovaskulären Nuklearmedizin

Nicht-invasive Untersuchungsmethoden nehmen in allen Teilgebieten der Medizin an Bedeutung zu. In der Nuklearmedizin gehörte die Entwicklung von nicht-invasiven Verfahren zur bildlichen Darstellung von vitalem-avitalem Myocard seit Jahren zu den mit großem Engagement verfolgten

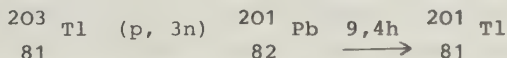
Zielen. Der Grundstein für diese stürmische Entwicklung wurde bereits in den Jahren 1947/48 von Prinzmetal et al. (1, 2) gelegt, indem sie eine neue Untersuchungsmethode mit Radionukliden in die Medizin einführten, die zunächst Radio-Kardiographie genannt wurde und mit deren Hilfe der Blutfluß durch das Herz registriert werden konnte. Eine entscheidende Verbesserung der nicht-invasiven Untersuchungstechnik gelang dann mit der Einführung der Szintillationskamera durch Hal Anger (3) und in den letzten Jahren mit dem zunehmenden Einsatz von Computersystemen in der Nuklearmedizin. Bereits 1965 schlugen Hoffmann und Kleine (4, 5) erstmals vor, die nach Applikation eines intravasal verbleibenden Indikators über dem Herzen auftretenden Impulsratenschwankungen zu messen, wobei die geringen, durch die Volumenänderungen des Herzens bei der Kontraktion bedingten Aktivitätsänderungen durch EKG-Triggerung synchron zur Herzphase aufsummiert wurden. Dadurch wurden aus den stark verrauschten, geringen Impulsratenveränderungen während eines Herzzyklus statistisch signifikante Impulsdifferenzen. Durch die zusätzliche Verwendung einer Gamma-Kamera mit angeschlossenem Datenverarbeitungssystem gelang es schließlich, diesen so gewonnenen "repräsentativen Herzzyklus" auf dem Monitor eines Computers bildlich darzustellen und über mit Hilfe der ROI-Technik definierten Arealen Zeit-Aktivitätskurven zu erstellen (6, 7, 8, 9).

Die durch Burch et al. (10) erstmals beschriebene Darstellung des vitalen Herzmuskels mit Kalium- und Rubidium-Isotopen blieb zunächst fast ein Jahrzehnt unbeachtet, ehe durch Carr et al. (11, 12) der Weg zur breiten klinischen Anwendung der Myocardszintigraphie durch die Verwendung von Kalium-43 und kalium-analogen Isotopen geebnet wurde. Allerdings hatte Sapirstein (13) schon 1956 im Tierversuch regionale Durchblutungsmessungen mit Kalium-42 durchgeführt. Die hohe Strahlendosis bei Verwendung dieses Nuklids erlaubte

jedoch keine Anwendung am Menschen. Auch Carr et al. (11) beschrieben 1962 zunächst nach im Tierversuch experimentell erzeugten Myocardinfarkten die Tracerverteilung, wobei die Aktivitätsausfälle im infarzierten Gebiet als "cold spots" bezeichnet wurden. 1964 wurde von denselben Autoren die Verteilung von Caesium-131 im infarzierten menschlichen Myocard beschrieben. Wegen der hohen Strahlungsenergie und der langen Halbwertszeit sowie der damit verbundenen hohen Strahlenbelastung waren die meisten Kalium-Isotope und deren Analoga für die Routinediagnostik am menschlichen Herzen nicht verwendbar. Dementsprechend wurde 1970 erstmals von Kawana et al. (14) die Verwendung von Radio-Thallium zur Szintigraphie vorgeschlagen, nachdem die kaliumanaloge Organverteilung und neurophysiologische Wirkung des Radio-Thalliums nachgewiesen worden war. Wegen seiner relativ günstigen strahlenphysikalischen Eigenschaften wurde das Thallium-201 unter mehreren kaliumanalogen Isotopen das Radiopharmakon der Wahl für die Myokarddarstellung.

A.3. Herstellung von Thallium-201

Die Herstellung von Thallium-201 als Radiopharmakon erfolgte erstmals 1972 durch Lebowitz und Belgrave et al. (15, 16) im Brookhaven National Laboratory. Im Zyclotron wurde durch die Bestrahlung eines natürlichen, metallischen Thalliumtargets mit den Protonen der Energie 31 MeV nach der Gleichung:



ein nahezu trägerfreies Thallium-201 hergestellt, das weniger als 1 % Thallium-200 und weniger als 0,5 % Thallium-202 enthielt.

A.4. Physikalische Eigenschaften des Thallium-201

Das radioaktive Thallium-201 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 73,1 h durch Elektroneneinfang aus der K-Schale zu stabilem Quecksilber-201. Dabei werden Gamma-Quanten der Energie 135 keV und 167 keV emittiert. Durch Wiederauffüllen der K-Schale mit freien oder schwächer gebundenen Elektronen höherer Schalen werden als Begleitemission Quecksilber-Röntgenstrahlen der Energien 69 - 83 keV emittiert (15, 16). Prinzipiell sind beide Energiebereiche für die heutzutage verwendeten Kollimatoren geeignet.

A.5. Toxikologie des Thallium-201

Thallium nimmt unter den Schwermetallen in mancher Hinsicht eine Sonderstellung ein. Es tritt in I- und III-wertiger Form auf, wobei im Organismus stets die eigentlich toxische einwertige Form entsteht. Bei Versuchen zur Chemotherapie der Lues mit Thallium wurde regelmäßig Haarausfall erzeugt. Thalloacetat wurde daher mehrere Jahre zur therapeutischen Epilation benutzt, wobei bisweilen schwere, auch tödliche Vergiftungen auftraten. Seit den zwanziger Jahren ist Thallium als Rattengift gebräuchlich.

Thalliumverbindungen werden rasch über die Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes, aber auch über die intakte Haut resorbiert (17) und reichern sich besonders in der Haut und deren Anhangsgebilden an. Thallium kann noch monatelang nach der Giftaufnahme im Harn nachgewiesen werden. Nach forensischen Untersuchungen beträgt die LD 50 für den Menschen etwa 10 mg / kg Körpergewicht. Dosen ab 1 g Tl_2SO_4 können beim Erwachsenen tödlich sein (18). Bei der Myocardszintigraphie werden pro mCi

maximal 0,04 ng anorganisches Thallium inkorporiert. Toxische Wirkungen sind nicht zu erwarten und wurden bisher nicht beobachtet, da die pharmakologische Dosis nach Applikation von 2 mCi Thalliumchlorid mindestens um den Faktor 10^5 unterhalb der toxischen Dosis gelegen ist. Das klinische Bild einer akuten Thalliumvergiftung ist hochcharakteristisch: Initiale Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, seltener leichte Durchfälle. Nach einem freien Intervall von 2 - 3 Tagen tritt, beginnend mit einer Obstipationsphase, eine generalisierte Gastroenteritis mit schweren Brechkrämpfen und Diarrhoen auf. In den nächsten 2 - 10 Tagen entwickelt sich dann eine toxische Polyneuropathie. Sie beginnt mit Parästhesien und geht rasch in eine extreme Hyperästhesie, vor allem in den Beinerven über. Die taktile Empfindlichkeit kann extrem gesteigert sein. Der Höhepunkt wird in der 3. bis 4. Woche erreicht. Mit großer Regelmäßigkeit fällt am 13. Tage, nie früher, in Abortivfällen auch später, das Haupthaar aus. Lediglich die medialen Augenbrauen bleiben stehen. Das Haar wächst nach überstandener Vergiftung regelmäßig wieder nach.

A.6. Die Biokinetik des Thallium-201 und deren Bedeutung für die klinische Anwendung

Thallium ist in biologischen Systemen normalerweise nicht nachweisbar. Es fällt als Abfall und Emissionsprodukt der Glas- und Papierindustrie, in Kohlekraftwerken und bei der Zementherstellung an. Es wird als Rodentizid verwendet und ist seit langem als klassisches Gift bekannt. Thallium trägt die Ordnungszahl 81 und ist im Periodensystem der Elemente in der Gruppe 3 A eingereiht. Von Gehring et al. (19) und Mullins et al. (20) wurde die biokinetische Ähnlichkeit der Thalliumionen mit den Kaliumionen aufgezeigt. Nach diesen Untersuchungen liegt die physikalisch-chemische Erklärung für die biolo-

gische Ähnlichkeit von Thalliumionen und Kaliumionen darin, daß der Ionenradius des hydratisierten Thalliumions ähnlich dem des Kaliumions eine passive Penetration durch die Muskelzellenmembran erlaubt. Nach Gehring und Hammond (19) werden Thalliumionen zwar in gleichem Maße wie Kaliumionen in die Zelle aufgenommen, Thalliumionen besitzen jedoch aufgrund ihrer Elektronenkonfiguration eine ca. 10-fach höhere Bindungsaffinität zur Na^+/K^+ ATP-Ase als Kaliumionen und werden dementsprechend stärker intrazellulär gebunden. Gelbart et al. (21) zeigten im Tierversuch die Abhängigkeit der myokardialen Thalliumaufnahme vom coronaren Blutfluß und vom regionalen ATP-Ase-Gehalt der Zellmembran. Von Adolph et al. (22) wurde die Abhängigkeit der Radio-Thalliumaufnahme von der O_2 Versorgung des Gewebes nachgewiesen. Eine myokardiale Thalliumspeicherung setzt demnach neben der Determinante "Blutfluß" auch eine ausreichende Versorgung des Herzmuskels mit O_2 voraus.

Prinzipiell ist die Eignung eines Radiopharmakons zur Myocardszintigraphie an folgende Voraussetzungen geknüpft:

1. Keine pharmakologischen Effekte.
2. Die Extraktionsfraktion im Myocard sollte möglichst hoch sein, bei sehr geringer Extraktionsfraktion in anderen Organsystemen.
3. Schnelle Ganzkörper-Clearance.
4. Die Strahlungsenergie sollte für die heute verwendeten Kollimatoren ideal sein.
5. Die effektive Halbwertszeit sollte kurz sein, um eventuelle Wiederholungsuntersuchungen zu ermöglichen.
6. Die Kosten sollten gering sein.

Keines der kalium-analogen Isotope erfüllt alle diese Bedingungen ideal. Alle kalium-analogen Isotope sind in der zur Myocardszintigraphie üblichen Dosierung frei

von pharmakologischen Effekten; es werden Extraktionsfraktionen im Myocard von ca. 70 - 90 % erzielt (23, 24). Nach den Untersuchungen von Weich et al. (25) beträgt die myokardiale Extraktion für Thallium 80 %. Die Extraktion im übrigen Körper ist gewöhnlich etwas geringer, jedoch verbleiben als Nettoresultat lediglich 3 - 4% der applizierten Tracer-Dosis im Myocard. Der myokardiale Blutfluß beträgt etwa 4 % des kardialen Outputs. Bei einer Extraktionsfraktion von 80 % ergibt sich die Tracereinspeicherung im Myokard nach der Formel:

Extraktionsfraktion (0,8) x Blutfluß im Myocard (4 %) = 3,2 % des applizierten Tracers (26).

Das Prinzip der hohen myokardialen Extraktionsfraktion, verbunden mit einer relativ raschen Blut-Clearance für Perfusionsstudien auszunutzen wurde schon von Sapirstein (27) erkannt. Es wird von Radio-Thallium unter Belastungsbedingungen annähernd erfüllt, so daß dieser Tracer sich für die Myocardszintigraphie in besonderem Maße eignet (siehe Abb.1).

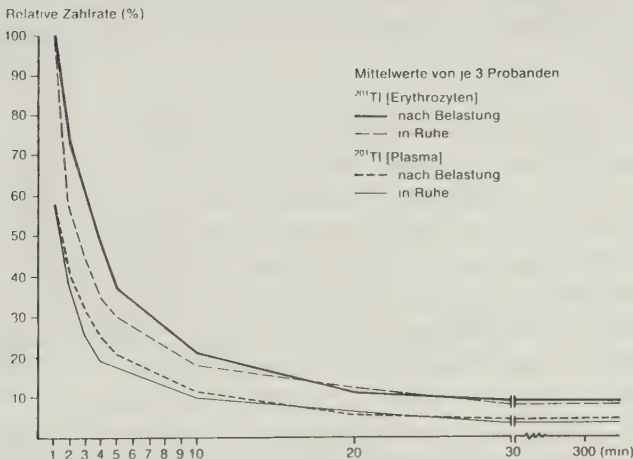


Abb.1: Blutclearance von Thallium-201 in Ruhe und unter Ergometerbelastung in Plasma und Erythrozyten. Aus: Sauer E., Sebening H.: Myocard und Ventrikelszintigraphie (28).

Nach den Untersuchungen von Atkins et al (29), Bradley-Moore et al (30), Schelbert et al (31) ist die lokale Thallium-201-Konzentration im Herzmuskel im wesentlichen vom Ausmaß des coronaren Blutflusses und damit vom O_2 Angebot, sowie von der Intaktheit der Zellmembran und der Anzahl der vitalen Herzmuskelzellen abhängig. Die Trias Myocardzellmasse, Myocarddurchblutung und die von der myocardialen Sauerstoffversorgung abhängige Intaktheit der Zellmembran wird von Strauer et al (32) als funktionelle Ventrikelmasse bezeichnet und durch die Thalliumszintigraphie erfaßt.

Eingehende Untersuchungen über die Beziehung des Tracer-verteilungsmusters zur Myocardperfusion wurden von Prokop et al (33) an Hunden durchgeführt. Dabei wurden unter verschiedenen Versuchsbedingungen Mikrosphären in den linken Vorhof eingebracht und die Aktivitätsverteilung im Myocard mit dem Speichermuster von Kalium-43 verglichen. Es konnte dabei eine lineare Beziehung zwischen der Myocardperfusion, bestimmt durch die Mikrosphärenverteilung und der Kalium-43-Speicherung gefunden werden. Diese Ergebnisse wurden von Strauss et al (34) für Radiothallium bestätigt.

Die jeweils aktuelle Konzentration des Radiothalliums im Myocard setzt sich aus zwei entgegengerichteten Vorgängen zusammen: Der Aufnahme des Isotops in das Herz und dem Abstrom der Aktivität aus dem Herzen. Die Aufnahme wird von der Thalliummenge, die dem Herzen mit dem Blutstrom angeboten wird, und von der Fähigkeit der Myocardzellen, das Isotop zu extrahieren bestimmt. Infarziertes Gewebe, oder Zellen, deren Energiestoffwechsel gestört ist, sind nicht in der Lage das über den Blutfluß angebotene Thallium aufzunehmen. Im Szintigramm stellen sich Myocardnarben nach Herzinfarkt, spontane oder belastungsinduzierte myocardiale Ischämien und auch myocardiale Infiltrate, z.B.

beim Morbus Boeck als Gebiete verminderter Thallium-speicherung dar und können primär nicht voneinander differenziert werden.

Nach den Untersuchungen von Sebening et al. (35) tritt ein Thalliumabstrom aus dem Herzen mit einer biologischen Halbwertszeit von 4 - 7 Stunden ein. Ein Überwiegen des Abstroms aus dem Herzen erfolgt dann ca. 20 Minuten nach der Injektion. Zu diesem Zeitpunkt spielt die Löslichkeit im intrazellulären Raum sowie das Ausmaß der Membranpermeabilität eine entscheidende Rolle (Gewirtz et al. 36).

Hohe Myocardextraktion und die Abhängigkeit der Radio-Thallium-Speicherung von der Intaktheit des Zellmembranstoffwechsels sind die Voraussetzungen für eine erfolgreiche klinische Anwendung von Thallium-201. Eine belastungsinduzierte, räumlich begrenzte Myocardischämie, die über einen Zeitraum von ca. 1 Minute aufrecht erhalten wird, muß sich im Szintigramm als Mindereinspeicherung darstellen, da die Aktivitätsaufnahme in nicht-ischämisches Myocard während dieses Zeitraumes in regelrechter Weise abläuft. Zu diesem Zeitpunkt ist jedoch noch keine szintigraphische Differentialdiagnose zwischen passagerer Ischämie und infarziertem Myocard möglich, da beide Zustände die gleich verminderte Thalliumaufnahme bewirken (Bauer et al. 37). Dementsprechend wurde bei Patienten, die unter Belastungsbedingungen regionale Speicherdefekte aufwiesen, zunächst nach einem Zeitraum von ca. 8 Tagen und erneuter Thallium-201-Injektion eine Wiederholung der Untersuchung unter Ruhebedingungen durchgeführt. Durch dieses Vorgehen konnte zwar zwischen Infarkt und passagerer Ischämie unterschieden werden, jedoch war damit ein erheblicher organisatorischer Mehraufwand, eine deutliche Kostensteigerung, sowie eine doppelte Strahlenbelastung für den Patienten verbunden.

Von Blood et al. (38), Pohost et al. (39), Schelbert et al. (40), Schwarz et al. (41), Sebening et al. (42) und Hör et al. (43) konnte gezeigt werden, daß die Belastungs- und Ruhe-Myocardszintigraphie in einem Arbeitsgang durchgeführt werden kann, wenn die Thalliuminjektion am Ende der Belastung durchgeführt wird, die Belastung noch eine gewisse Zeit aufrechterhalten wird und Spätszintigramme zwischen 2 und 4 Stunden nach Belastung angefertigt werden.

Zunächst wird also in der Belastungsuntersuchung die Tracerverteilung zum Zeitpunkt der maximalen Ischämie dargestellt, nach 2 - 4 Stunden wird die postischämische Distribution des Radionuklids unter Ruhebedingungen, ohne erneute Thalliumgabe festgehalten. Dieses Phänomen der postischämischen Thallium-201-Aufnahme oder Redistribution tritt bei koronarkranken Patienten mit belastungsinduzierten Speicherdefekten, die im Versorgungsgebiet von Koronararterienstenosen liegen, auf und kann folgendermaßen erklärt werden: Die belastungsinduzierte Myocardischämie wird nach der Thalliuminjektion noch für kurze Zeit aufrechterhalten; entsprechend der raschen Blut-Clearance und der hohen Extraktionsfraktion des intakten Myocards wird in dieser kurzen Zeit der überwiegende Anteil des angebotenen Radio-Thalliums vom intakten Myocard aufgenommen. Diese frühe flußabhängige Phase dauert nach den Untersuchungen von Maseri et al. (44) und Nishiyama et al. (45) nur etwa 2 Minuten an, während die Organaufnahme, wie aus der Clearancekurve (Abb.1) hervorgeht, ca. 20 Minuten andauert. Erst nach 20 Minuten ist im peripheren Blut ein annähernd gleichbleibender Thalliumspiegel erreicht, der über etwa 5 Stunden bestehen bleibt. Die zu diesem Zeitpunkt stattfindende Thallium-201-Verteilung ist dann nur noch proportional dem Kaliumpool der verschiedenen Organe. Deshalb geben nur Thalliumszintigramme, die unmittelbar nach der initialen Verteilung aufgenommen werden, die flußabhängige Thalliumverteilung

wieder. Spätere Aufnahmen zeigen die Verteilung des Kaliumpools und somit die Myocardzellmasse an. Zu jedem Zeitpunkt werden jedoch nur vitale Muskelzellen abgebildet

Die unter Belastungsbedingungen bei Koronarkranken induzierte Ischämie bewirkt nach Case (46, 47) eine reversible Membranstoffwechselstörung und führt neben der rein flußabhängigen unterschiedlichen Verteilung zu einer Membranstoffwechsel bedingten verminderten Aufnahme von Thallium-201 in die betroffenen Zellen, solange deren Energiebilanz gestört ist. Nach tierexperimentellen Untersuchungen von Beller et al (48) kommt es unmittelbar nach Wiederherstellung einer normalen Perfusion zu einem raschen Einstrom von Kationen in postischämischen Myocardzellen. Dabei nehmen die vorübergehend ischämischen Myocardareale zu dem Zeitpunkt noch Aktivität aus dem Blutpool auf, zu welchem bei den primär normal perfundierten Myocardarealen bereits eine meßbare Abnahme der Thalliumkonzentration eintritt. Zu diesem Zeitpunkt spielt auch die myocardiale Thalliumverteilung entlang eines Konzentrationsgefälles zwischen den ischämischen und nicht-ischämischen Bezirken eine Rolle. Nach etwa 2 Stunden verläuft der Thalliumabstrom dann in allen Myocardbezirken, auch in den unter Belastung ischämischen Arealen parallel.

A.7. Ausgewählte Ergebnisse der Myocard-Szintigraphie mit Thallium-201 in der Diagnostik der Koronaren-Herzerkrankung

Die Aussagekraft einer Untersuchungsmethode hängt wesentlich von der Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse ab. Die Schwierigkeit in der Interpretation der Thalliumszintigramme liegt darin, objektive Bewertungskriterien für den Normalfall der myocardialen

Aktivitätsanreicherung zu finden. In einer interinstitutionellen Untersuchung von Trobaugh et al (49) ergab die rein visuelle Beurteilung der unbearbeiteten Szintigramme, wie sie zunächst von Pitt und Strauss (50) vorgeschlagen wurde, zwischen erfahrenen Untersuchern lediglich eine Übereinstimmung der Interpretationsergebnisse von 79 % , bedingt durch das unterschiedliche kritische Niveau der einzelnen Untersucher. Demnach wurden 21 % der Szintigramme unterschiedlich beurteilt. Von mehreren Untersuchern wurde deshalb versucht, die Reproduzierbarkeit der Interpretationsergebnisse durch vom Untersucher unabhängige Bildbearbeitungsverfahren zu verbessern.

In den Untersuchungen von Ritchie et al (51) wurden die unbearbeiteten analog aufgenommenen Polaroid-Szintiphotos von 101 Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung beurteilt. Bei einer Erkrankungshäufigkeit von 75 % wurde dabei eine Sensitivität von 76 %, verbunden mit einer Spezifität von 92 % gefunden. Verani et al (52) werteten lediglich die analog aufgenommenen Belastungs-Szintigramme von 82 Patienten mit einer Erkrankungshäufigkeit von 59 % aus. Diese Autoren fanden eine Sensitivität von 79 %, verbunden mit einer Spezifität von 97 %.

Von Turner et al (53) wurden 66 Patienten im Analogverfahren untersucht. Dabei wurde von einer Sensitivität von 68 %, eine Spezifität von 97 % gefunden. Die Erkrankungshäufigkeit betrug hier 53 %.

Kolibash et al (54) untersuchten unter 20 Patienten ohne weitere Bearbeitung der Szintigramme. Bei einer Erkrankungshäufigkeit von 65 % fanden sie eine Sensitivität von 78 %, verbunden mit einer Spezifität von 95 %.

In einer neueren mit den vorliegenden Untersuchungen vergleichbaren Studie von McKillop et al. (55) wurde für unbearbeitete Polaroidbilder eine Sensitivität von 68 % verbunden mit einer Spezifität von 84 % gefunden. Die Erkrankungshäufigkeit betrug hier 59 %, die overall accuracy 75 %.

Bei allen diesen Untersuchungen wurde die Cine-Angiographie als Referenzmethode herangezogen.

Vergleicht man die Ergebnisse der Diagnosefindung durch optische Bewertung der unbearbeiteten Analogbilder mit den wenigen bisher vorliegenden Ergebnissen bei Verwendung computerbezogener, semiquantitativer Auswertemethoden, so scheint es, als seien die Ergebnisse der Thallium-Myocard-Szintigraphie durch eine semiquantitative, vom Untersucher stärker unabhängige Auswertemethode zu verbessern.

Fletcher et al. (56) haben 32 Patienten mit einer Erkrankungshäufigkeit von 75 % unter Computerberechnung eines Homogenitätsindex für die Perfusion untersucht. Sie fanden dabei eine Sensitivität von 79 %, verbunden mit einer Spezifität von 88 % und einer overall accuracy von 81 %. Lenears et al. (57) berichten bei Verwendung einer computerbezogenen segmentalen Analyse der Belastungsszintigramme über eine Sensitivität von 95 %, verbunden mit einer Spezifität von 93 % und einer overall accuracy von 87 %. Im Rahmen dieser Studie wurden 70 Patienten mit einer Erkrankungshäufigkeit von 79 % untersucht. In der oben erwähnten Untersuchung von McKillop et al. (55) wird auch über eine semiquantitative Auswertemethode unter Anwendung der ROI-Technik berichtet. Dabei ergab sich bei den 79 Patienten (Erkrankungshäufigkeit 59 %) eine Sensitivität von 91 %, eine Spezifität von 88 % und eine overall accuracy von 90 % (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse der Thallium-201 Myocardszintigraphie

Autor	Patienten- zahl	Häufigk. d. Erkr.	Sensi- tivität	Spezi- fität
Analoge Auswertung				
Ritchie et al (51)	101	75 %	76 %	92 %
Verani et al (52)	82	59 %	79 %	97 %
Turner et al (53)	66	53 %	68 %	97 %
Kolibash et al (54)	120	65 %	78 %	95 %
McKillop et al (55)	79	59 %	68 %	84 %
Digitale Auswertung				
Fletcher et al (56)	32	75 %	79 %	88 %
Lenaers et al (57)	70	79 %	95 %	93 %
McKillop et al (55)	79	59 %	91 %	88 %

A.8. Strahlenbelastung bei Untersuchungen mit Thallium-201

In der Literatur werden sehr unterschiedliche Angaben über die vom Patienten absorbierte Strahlendosis bei Untersuchungen mit Radiothallium gemacht. Die zunächst von Lebowitz et al. (16) im Tierversuch an Ziegen ermittelten Werte wurden von Snyder et al. (58) auf die entsprechenden Organgrößen des Menschen umgerechnet. Die Ergebnisse neuerer Untersuchungen von Roedler, Kaul und Hine (59) werden in Tabelle 2 dargestellt und mit den Angaben zweier Herstellerfirmen (Byk-Mallinckrodt, NEN) verglichen. Aus diesen unterschiedlichen Angaben geht jedoch gemeinsam hervor, daß die Nieren, die Schilddrüse und die Gonaden die Organe mit der höchsten Strahlenbelastung darstellen. Eine Gegenüberstellung der durch die Thallium-201-Myocardszintigraphie bedingten Strahlenbelastung mit der bei herkömmlichen Röntgenuntersuchungen bestehenden Strahlenbelastung zeigt, daß die Gonadenbelastung bei der Myocardszintigraphie in etwa einer i.v.-Urographie mit 3 - 5 Aufnahmen entspricht. Größer ist die Gonadenbelastung etwa bei einem Colon-Kontrasteinlauf. Insgesamt ergibt sich, daß die Thallium-Myocardszintigraphie bezüglich der Gonadendosis etwa im Spektrum anderer röntgenologischer- und nuklearmedizinischer Untersuchungen liegt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 2: Strahlenbelastung bei der Thallium-Myocard-Szintigraphie in rad / 2 mCi.

ORGANE	nach ROEDLER,KAUL, HINE	nach BYK-MALL.	nach NEN
SCHILDDRÜSE	----	1,49	----
HERZ	0,40	0,68	0,33
LUNGEN	----	----	0,24
LEBER	----	1,24	0,29
DÜNNDARM	----	1,29	----
NIEREN	0,80	2,93	0,77
OVARIEN	0,60	1,13	----
HODEN	0,60	1,08	0,60
KNOCHENMARK	----	0,86	----
GANZKÖRPER	0,48	0,48	0,48

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Knochenmarksdosen und mittleren Keimdrüsendosen bei konventionellen Röntgenuntersuchungen und der Thallium-Myocardszintigraphie. (Teilweise entnommen aus dem Unscear-Bericht 1977 (60)).

Organ und Untersuchungsart	A=Aufnahme D=Durchleuchtung	Dosis am akt. Knochenmark in mrad	mittlere Keimdrüsendosis in mR	
			Frauen	Männer
Thorax	A	7 - 40	0,1-6	0,04-1,8
Thorax	D	40 - 500	0,5-6	0,25-1,2
MDP	A & D	50 - 940	10-340	5-44
Kolonkontrasteinlauf	A & D	360 - 1180	10-2900	40-820
i.v. Urographie	A	200 - 1160	200-925	70-1240
BWS	A	70 - 210	3-12	2-8
LWS	A	60 - 270	120-490	20-940
Beckenübersicht	A	40 - 140	160-405	190-1100
Herzkatheteruntersuchung	A & D	190		
Myocardszintigraphie mit 2 mCi Tl-201		860	600-1130	600-1080

B. Bemerkungen zur Entscheidungsanalyse

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Wertigkeitsvergleich verschiedener Auswertemethoden der Myokardszintigraphie. Dabei werden die üblicherweise benutzten Methoden zur Analyse von diagnostischen oder statistischen Daten, wie Entscheidungsmatrix und ROC-Kurve in Anwendung gebracht.

Daher soll im folgenden Kapitel ein kurzer Überblick über diese Begriffe der Entscheidungsanalyse gegeben werden, soweit sie für das weitere Verständnis der Arbeit notwendig sind (61, 62, 63).

Die üblicherweise benutzten Methoden zur Analyse von diagnostischen oder statistischen Daten sind die Entscheidungsmatrix und die Receiver-operating-characteristic-curve (ROC-Kurve).

B.1. Die Entscheidungsmatrix

Die Entscheidungsmatrix verbindet Resultate eines diagnostischen Testes mit binärem Ergebnis (normal / abnormal) mit klinischen oder pathologisch-anatomischen Daten, die ebenfalls ein binäres Ergebnis aufweisen, nämlich krank / nicht krank. Es stehen vier Möglichkeiten zur Verfügung, einen solchen Test zu charakterisieren.

1. Die richtig positive Fraktion des untersuchten gemischten Kollektivs stellt den Anteil der richtig gefundenen Kranken dar. In Prozent ausgedrückt bezeichnet die richtig positive Fraktion die Sensitivität einer Untersuchungsmethode.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiver Anteil}}{\text{richtig positiver Anteil} + \text{falsch neg. Anteil}}$$

2. Die falsch positive Fraktion des untersuchten gemischten Kollektivs bezeichnet den Anteil der positiven Untersuchungsergebnisse unter den Gesunden.

$$\text{Falsche positive Fraktion} = \frac{\text{falsch positiver Anteil}}{\text{richtig neg. Anteil} + \text{falsch pos. Anteil}}$$

3. Die richtig negative Fraktion des untersuchten gemischten Kollektivs bezeichnet den Anteil der negativen Untersuchungsergebnisse unter den Gesunden. In Prozent ausgedrückt stellt sie die Spezifität einer Untersuchungsmethode dar.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig neg. Anteil}}{\text{richtig neg. Anteil} + \text{falsch pos. Anteil}}$$

4. Die falsch negative Fraktion eines gemischten Kollektivs stellt den Anteil der negativen Untersuchungsergebnisse im Kollektiv der Kranken dar.

$$\text{Falsche negative Fraktion} = \frac{\text{falsch neg. Anteil}}{\text{richtig pos. Anteil} + \text{falsch neg. Anteil}}$$

Die Sensitivität einer Untersuchungsmethode und die mit ihr verknüpfte Spezifität hängen jeweils vom kritischen Niveau und vom Kenntnisstand des Untersuchers ab. Der Untersucher kann durch die Erhöhung seiner Empfindlichkeit die Sensitivität steigern und durch eine Senkung seiner Empfindlichkeit die Sensitivität vermindern. Die Spezifität verhält sich dann jeweils reziprok zur Sensitivität.

Die vier möglichen Ergebnisse einer diagnostischen Überlegung können als Entscheidungsmatrix folgendermaßen graphisch dargestellt werden:

Diagnose

		Positiv	Negativ	
Krankheit	Positiv	% richtig positiv (RP)	% falsch negativ (FN)	100 % der = untersuchten Kranken
	Negativ	% falsch positiv (FP)	% richtig negativ (RN)	100 % der = gesunden Patienten

$$\text{RP-Fraktion} = \frac{\text{RP}}{\text{RP} + \text{FN}} = \text{"Sensitivität"}$$

$$\text{RN-Fraktion} = \frac{\text{RN}}{\text{RN} + \text{FP}} = \text{"Spezifität"}$$

$$\text{FP-Fraktion} = \frac{\text{FP}}{\text{RN} + \text{FP}} = 1 - \text{RN-Fraktion}$$

$$\text{FN-Fraktion} = \frac{\text{FN}}{\text{RP} + \text{FN}} = 1 - \text{RP-Fraktion}$$

Durch die allgemeine Richtigkeit der Untersuchungsmethode (Overall accuracy) werden Sensitivität und Spezifität der Methode miteinander verknüpft. Die allgemeine Richtigkeit stellt den prozentualen Anteil der richtigen Testergebnisse unter allen Testergebnissen dar.

Die allgemeine Richtigkeit (Overall accuracy) ist die richtig positive Fraktion plus richtig negative Fraktion geteilt durch alle Untersuchungsergebnisse.

Formelmäßig ausgedrückt heißt dies:

$$OA = \frac{RP\text{-Fraktion} + RN\text{-Fraktion}}{\text{alle Untersuchungsergebnisse}}$$

B.2. Die Receiver-Operating-Characteristic-Curve (ROC-Kurve)

Die ROC-Kurve stellt die jeweilige Sensitivität und Spezifität einer Untersuchungsmethode bei unterschiedlichem kritischen Niveau (oder bei unterschiedlichem Kenntnisstand) des Untersuchers dar. Zur Erzeugung von ROC-Kurven können die Szintigramme nach einem fünfstufigen Bewertungsplan beurteilt werden. Der Auswertende muß sich dann zwischen folgenden Kategorien entscheiden: (die in Klammern angegebenen Zahlen werden im folgenden zur Abkürzung der einzelnen Kategorien benutzt).

Der Befund ist: sicher abnormal	(-2)
wahrscheinlich abnormal	(-1)
möglicherweise abnormal/normal	(±0)
wahrscheinlich normal	(+1)
sicher normal	(+2)

Nachdem der Untersucher die Szintigramme nach den oben angegebenen Kriterien eingeteilt hat, erfolgt zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität eine Klasseneinteilung in krank und gesund. Zur Simulation einer geringen Empfindlichkeitsstufe werden zunächst nur die sicher abnormalen (-2) Befunde als krank bezeichnet und dementsprechend die Kategorien -1, ±0, +1, +2 als gesund eingestuft. Durch Vergleich mit der coronarangiographisch gesicherten Diagnose läßt sich dann die Sensitivität und Spezifität für dieses Empfindlichkeitsniveau berechnen und bildlich darstellen. (Entsprechend dem Kurvenpunkt 1 in Abb.2).

Zur Simulation einer etwas höheren Empfindlichkeitsstufe werden nun die sicher abnormalen (-2) Befunde und die wahrscheinlich abnormalen (-1) Befunde als krank bezeichnet, die Kategorien ± 0 , +1, +2 als gesund eingestuft. Die jetzt resultierende Sensitivität und zugehörige Spezifität ergibt den Punkt 2 auf der ROC-Kurve in Abb.2. Entsprechend werden die beiden noch verbleibenden Empfindlichkeitsschwellen ausgewertet und in der ROC-Kurve dargestellt. Auf diese Art und Weise variiert ein und derselbe Untersucher seine Empfindlichkeit entsprechend den vier verschiedenen Empfindlichkeitsschwellen für pathologische Veränderungen.

Mit Hilfe der dargestellten ROC-Kurve kann dann ein Vergleich der verschiedenen Auswertemethoden, unabhängig von intraindividuellen Empfindlichkeitsschwankungen bezüglich Sensitivität und Spezifität durchgeführt werden.

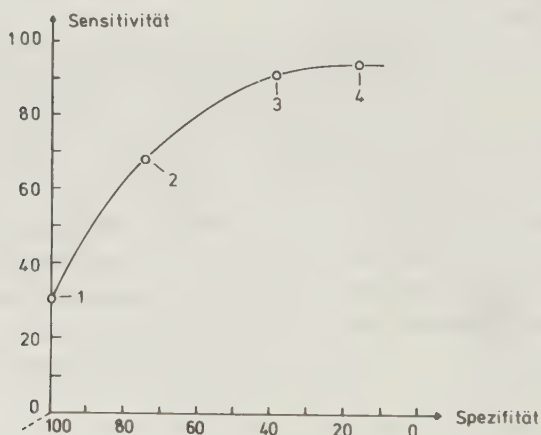


Abb.2: Darstellung der verschiedenen Empfindlichkeitsstufen mit Hilfe der ROC-Kurve.

Die optische Auswertung von Szintigrammen, die als Ergebnis einer Untersuchung vorliegen, wird dadurch erschwert, daß die Grenze zwischen Normalbefund und krankhaftem Befund nicht eindeutig zu definieren ist, da sich die Kriterien, die den Untersucher veranlassen, die Diagnose "krank" oder "gesund" zu stellen, sowohl im Kollektiv der Kranken, wie auch im Kollektiv der Gesunden finden.

Auf die Thallium-Szintigraphie bezogen bedeutet dies, daß sich kleine Speicherdefekte oder geringgradige Aktivitätsminderbelegungen sowohl im Kollektiv der Gesunden als auch im Kollektiv der Kranken finden werden. Es hängt somit vom kritischen Niveau des Untersuchers ab, diese Grenzfälle als gesund oder krank einzustufen. Falls der Untersucher für das Kriterium "kleiner Speicherdefekt" oder "diskrete Aktivitätsminderbelegung" sehr empfindlich ist, so wird er aus einem gemischten Kollektiv fast alle Kranken finden, er wird aber zahlreiche Gesunde als krank einstufen. In diesem Falle ist die Wahrscheinlichkeit für einen als "gesund" eingestuften Probanden tatsächlich gesund zu sein sehr hoch.

Ist jedoch ein Untersucher für das diskutierte Kriterium weniger empfindlich, so steigt sowohl die Zahl der richtig erkannten Gesunden (Spezifität), ebenso steigt jedoch die Zahl der nicht gefundenen Kranken, d. h. die Sensitivität sinkt ab. Die Wahrscheinlichkeit für einen jetzt als krank eingestuften Patienten tatsächlich krank zu sein ist hoch, während die Sicherheit der Diagnose "gesund" weniger groß ist.

C. Eigene Untersuchungen

C.1. Methodisches Vorgehen bei der Materialauswertung

Im Rahmen dieser vorliegenden Untersuchungen sollten fünf verschiedene, teils analoge, teils digitale Auswerteverfahren bezüglich ihrer Sensitivität, Spezifität und overall accuracy in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung miteinander verglichen werden, wobei als Referenzmethode die Koronarangiographie diente. Die auszuwertenden Myocardszintigramme wurden jeweils verschlüsselt und ohne Kenntnis des Angiographiebefundes beurteilt, der dann erstellte Befund wurde retrospektiv mit dem Angiographiebefund verglichen.

C.2. Beschreibung des Patientenkollektivs

In diese Studie wurden 75 Patienten aufgenommen, bei denen aufgrund charakteristischer oder uncharakteristischer linksseitiger Thoraxschmerzen eine invasive kardiologische Diagnostik durchgeführt werden mußte, die eine Messung der Drucke im kleinen Kreislauf, eine selektive Koronarangiographie und eine Ventrikulographie beinhaltete. Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt, Herzvitien oder endzündlichen Myocarderkrankungen wurden nicht in diese Studie aufgenommen. Im einzelnen handelte es sich um 59 Männer im Alter von 31 bis 62 Jahren (Durchschnittsalter 49 Jahre) und um 16 Frauen von 39 bis 57 Jahren (Durchschnittsalter 51 Jahre).

C.3. Durchführung der Cineangiographie

Bei allen Patienten wurde primär das rechte Herz sondiert und die jeweiligen Drucke gemessen. Anschließend erfolgte die Präparation der arteria brachialis nach der Methode von Sones (64) und die linksventrikuläre Cineangiographie mit einer Filmgeschwindigkeit von 50 Bildern pro Sekunde in 40° RAO-Position und einem Injektionsvolumen von 40 ml Urografin 76 bei einer flow-rate von 20 ml pro Sekunde. Die regionale Kammerwandbewegung wurde durch Superposition der enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelperimeter beurteilt und nach den Angaben von Huhmann et al. (65) klassifiziert.

Anschließend erfolgte die selektive Koronarangiographie. Um Fehlinterpretationen der Koronarangiogramme auszuschließen, erhielten alle Patienten 5 Minuten vor der selektiven intrakoronaren Kontrastmittelapplikation

5 mg TNG sublingual zur Verhinderung von katheterinduzierten Koronarspasmen.

Eine stenosierende Koronarsklerose wurde dann diagnostiziert, wenn eine oder mehrere mindestens 50 %ige Engung des ursprünglichen Lumens an einer oder mehreren der drei Hauptkoronargefäße vorlagen.

35 Patienten ohne Nachweis einer stenosierenden Koronarsklerose und ohne Wandbewegungsstörungen, mit normalen Drucken im kleinen und großen Kreislauf und ohne belastungsbedingte EKG-Veränderungen wurden der Kontrollgruppe zugeordnet.

C.4. Belastungsmodus bei der Myokardszintigraphie

Die Belastung der nüchternen Patienten erfolgte unter EKG-Kontrolle an einem Drehzahl unabhängigen Fahrradergometer. Die Elektrokardiographie wurde in 6 Ableitungen durchgeführt. Als Nachweis einer Myokardischämie unter Belastungsbedingungen galten folgende Kriterien:

- a.) horizontale oder descendierende Senkung der ST-Strecke um 2 mm, verglichen mit dem Ruhe-EKG in einer der 12 Ableitungen.
- b.) eine ST-Segment-Erhöhung um 1 mm oder mehr in einer Ableitung ohne q-Zacken.

Belastet wurde in Stufen von jeweils 25 Watt im Sitzen nach einem standardisierten Schema:

In Abhängigkeit von der jeweiligen voraussichtlichen Belastbarkeit, beginnend mit 50 bzw. 75 oder 100 Watt,

erfolgte jeweils in Intervallen von 3 Minuten eine Steigerung der Belastung um jeweils 25 Watt. Während der Belastung konstante Registrierung der EKG-Ableitungen I,II,III,V2,V4 und V6. In minütlichen Abständen erfolgte RR-Kontrolle.

Als Belastungsziel wurde die maximale Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Lebensalter herangezogen (Bruce, 66).

<u>Alter in Jahren</u>	<u>maximale Herzfrequenz</u>
30 - 39 Jahre	170/min
40 - 49 Jahre	160/min
50 - 59 Jahre	150/min
60 - 69 Jahre	140/min

Die Belastung wurde nach dem Erreichen der Sollfrequenz abgebrochen, oder wenn eines der üblichen Abbruch - kriterien, wie starke retrosternale Schmerzen, starke Dyspnoe, Erschöpfung, ventrikuläre Rhythmusstörungen, AV-Leitungs- und intraventrikuläre Leitungsstörungen, pathologische ST-Senkung oder Hebung, T-Inversion, Blutdruckanstieg über 230 mHg systolisch oder 120 mHg diastolisch, Blutdruckabfall oder Bradykardie aufgetreten waren. Nach dem Erreichen der Sollfrequenz oder dem Auftreten eines der Abbruchkriterien wurden über eine vor Belastungsbeginn gelegte intravenöse Verweilkanüle 2 mCi Thallium-201-Chlorid injiziert, die Belastung wurde dann über eine weitere Minute aufrechterhalten (siehe Abb.3).

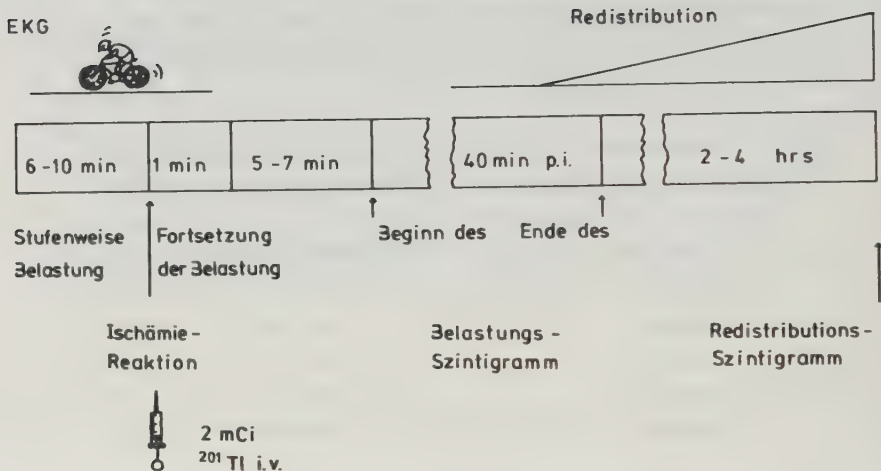


Abb.3: Schema des Untersuchungsablaufes

C.5. Durchführung der Myocardszintigraphie

Nach Beendigung der Belastung wurde mit der Aufnahme der Myocardszintigramme an der Gamma-Kamera begonnen.

Alle Untersuchungen wurden einheitlich an einer Gamma-Kamera Ohio-Nuclear 100 (Normalfeldkamera) mit dem LEAP-Kollimator (140 keV-Medium-Sensitivity) durchgeführt. Das Energiespektrum des Impulshöheanalysators der Gamma-Kamera war auf den Quecksilber - Röntgenbereich (69 - 80 keV) von Thallium-201 bei einer Fensterbreite von 20 % eingestellt. Das Gesichtsfeld der Kamera wurde mit einer 1,5 mm starken Bleimaske von 15 cm Durchmesser eingegrenzt. Die Kameradaten wurden auf ein Rechnersystem aufgenommen.

(DEC PDP 11/40, Gamma 11), wobei das durch die Bleimaske abgegrenzte Kamera-Gesichtsfeld auf die Rechnermatrix von 64 x 64 Kanälen gespreizt wurde (2,3 mm / Kanal). Es wurden jeweils Aufnahmen in 4 Sichten durchgeführt (RAO, AP, LAO, LLAT), wobei im Rahmen einer "predefined study" 250 000 counts / 15 cm Kamera-Gesichtsfeld gezählt wurden.

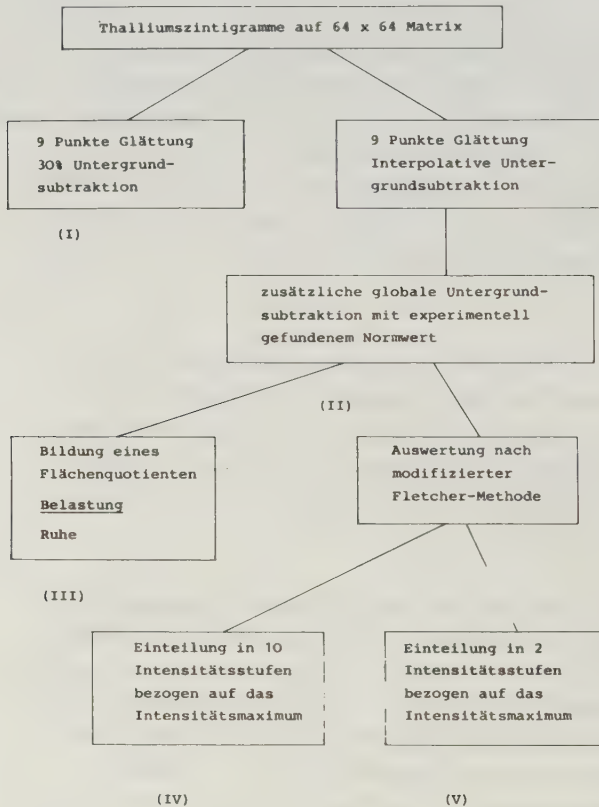
Mit der Aufnahme der Belastungsszintigramme wurde regelmäßig zwischen 5 und 7 Minuten nach Abbruch der Belastung begonnen, dabei wurden pro Sicht zwischen 4 und 10 Minuten, im Mittel 6 Minuten Aufnahmezeit benötigt, so daß dieser Abschnitt der Untersuchung spätestens 30 Minuten p.i., also vor dem Beginn einer nennenswerten Redistribution beendet war.

Zwischen 2 und 4 Stunden p.i. wurden nach dem gleichen Modus Redistributions-Szintigramme (Ruhe-Szintigramme) angefertigt. Zum Erreichen der vorgegebenen Countzahl von 250 000 / 15 cm Kamera-Gesichtsfeld wurden jetzt zwischen 6 und 12 Minuten, im Mittel 8 Minuten benötigt.

Auf eine EKG-Triggerung wurde in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von McKusick et al. (67) verzichtet. Wir führten im Rahmen dieser Studie eigene experimentelle Voruntersuchungen mit EKG-getriggerten Aufnahmen durch, wobei wir eine zeitliche Auflösung von 10 Bildern/sec benutzten. Um dabei in einem Einzelbild die gleiche statistische Sicherheit zu erreichen, wie bei den ungetriggerten Aufnahmen (250 000 Counts/Bild) wurden Aufnahmezeiten von 60 Minuten pro Sicht notwendig. Dementsprechend kam eine Triggerung für Belastungsuntersuchungen nicht in Frage und erwies sich auch für Ruheuntersuchungen als nicht praktikabel.

D. Beschreibung der Auswertemethoden

Insgesamt wurden fünf verschiedene Auswertemethoden miteinander verglichen (Abb.4):



Die mit I bezeichnete ist eine einfache, quasi-analoge Methode, die auf dem optischen Eindruck des Untersuchers beruht. Die Methoden II bis V stellen stärker rechnerorientierte Verfahren dar, die auf vorher ermittelte Normbereiche bezogen wurden.

D.1. Beschreibung der Auswertemethode I

Bis zum Vorliegen dieser Untersuchungsergebnisse wurden im hiesigen Institut alle auf eine 64 x 64 Matrix aufgenommenen Szintigramme (Abb.5) einheitlich einer 9-Punkte-Glättung unterzogen (Abb.6), ferner wurde zur besseren optischen Abgrenzbarkeit der Myocardareale eine 30 % Untergrundsubtraktion vorgenommen (Abb.7). In der Auswertemethode I wurden die Szintigramme nach diesem Verfahren optisch beurteilt. Ein Szintigramm wurde dann als pathologisch eingestuft, wenn in mindestens zwei Sichten unter Belastungsbedingungen eindeutig wahrnehmbare Aktivitätsminderbelegungen im linksventrikulären Myocard nachweisbar waren, die nach Rückverteilung nicht mehr oder nur mehr angedeutet feststellbar waren.



Abb.5: Unbearbeitetes Nativbild in AP Sicht.

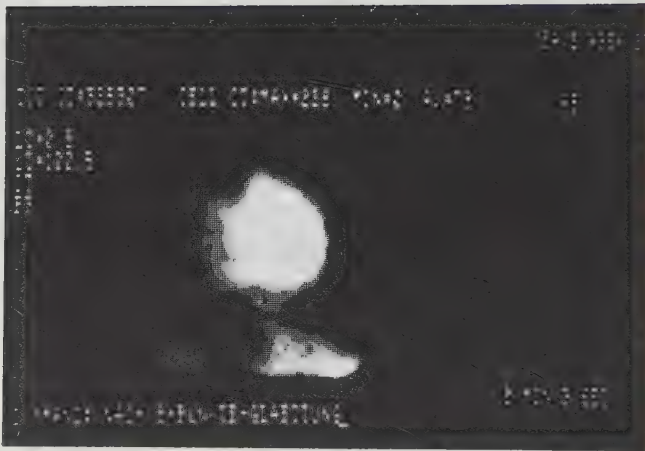


Abb.6: Derselbe Fall nach 9-Punkte-Glättung.



Abb.7: Derselbe Fall nach 9-Punkte-Glättung und zusätzlicher, globaler Untergrundsubtraktion von 30 %.
Entsprechend Auswertemethode I.

D.2. Beschreibung der Auswertemethode II

In einer zweiten Auswertemethode wurden die auf 64 x 64 Matrix aufgenommenen digitalisierten Szintigramm Daten zunächst einer 9-Punkte-Glättung unterzogen.

Ausgehend von der Vorstellung, daß die Untergrundaktivität in der Aufnahmeebene inkonstant ist, nämlich lateral geringer als medial und kranial geringer als kaudal, erschien eine Approximierung der Untergrundaktivität durch lineare Interpolation nach der von Goris et al. (68) angegebenen Methode vorteilhaft, insbesondere was den Vergleich der Belastungs- und Redistributions-Szintigramme betraf. Bei diesem Verfahren wird das Myocardszintigramm in der jeweiligen Sicht zunächst in ein Rechteck eingespannt, (Abb.8) von jedem Datenpunkt dieses Rechteckes zieht der Computer dann einen Untergrundwert ab, der gleich dem Mittelwert von zwei sich schneidenden Interpolationsgeraden ist. Interpoliert wird dabei zwischen den Eckpunkten des Rechteckes, die durch den jeweils betreffenden Datenpunkt definiert sind. Alle Matrixpunkte außerhalb des definierten Rechteckes werden gleich Null gesetzt (Abb.9). Da nach dieser interpolativen Untergrundsubtraktion das verbleibende Myocard noch nicht scharf begrenzt war, (Abb.10 links) also eine Restuntergrundaktivität nachweisbar war, wurde am Kollektiv der gesunden Vergleichsgruppe experimentell eine weitere globale, das heißt das Gesamtbild betreffende Untergrundsubtraktion sowohl unter Ruhe- als auch unter Belastungsbedingungen vorgenommen, so lange bis die Myocardgrenzen jeweils scharf dargestellt waren (Abb.10 rechts). Dadurch sollte eine Objektivierung einer pathologischen Nuklidverteilung erreicht werden. Eine dann gefundene unscharfe Kontur sollte als sicher pathologisch gelten. Die Schwellenwerte der jeweiligen zusätzlichen Untergrundsubtraktion wurden protokolliert und es wurden Grenzwerte für Ruhe- und Belastungsbedingungen berechnet. Mit diesem experimentell gefundenen

Schwellenwert wurden dann sowohl die Szintigramme der gesunden Vergleichsgruppe unter Ruhe- und Belastungsbedingungen als auch die Szintigramme der Patienten mit koronarer Herzerkrankung unter Ruhe- und Belastungsbedingung bearbeitet (Abb.11 und 12).

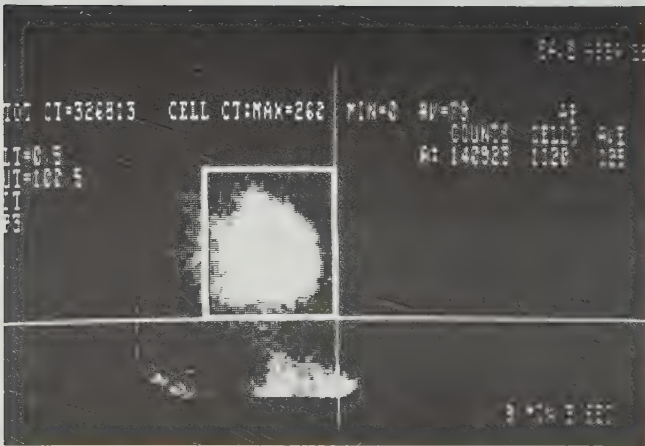


Abb.8: Das nach 9-Punkte-Glättung in ein Rechteck eingespannte Szintigramm. (Dasselbe Szintigramm wie Abb.5).

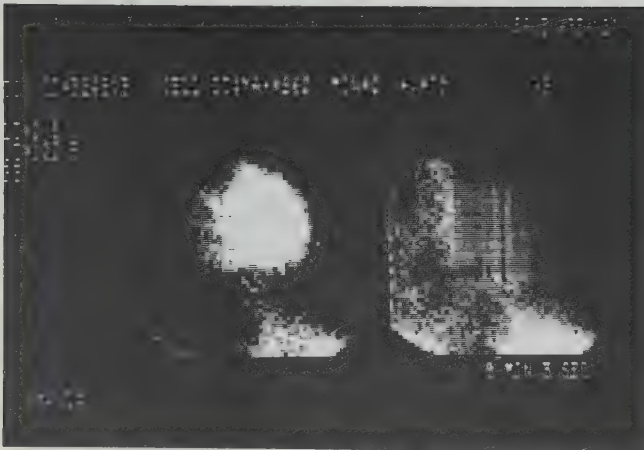


Abb.9: Nativbild in AP Sicht links. Dasselbe Bild nach Abzug des in ein Rechteck eingespannten Myokards. Beachte die unterschiedliche verbleibende Untergrundaktivität.



Abb.10: Verbleibendes Bild nach interpolativer Untergrundsubtraktion links und nach zusätzlicher globaler Untergrundsubtraktion rechts. (Derselbe Fall wie Abb.5).



Abb.11: Die Standardsichten eines Normalpatienten in Ruhe nach Auswertemethode II. Von links oben nach rechts unten: RAO 30°, AP, LAO 30°, LLAT.



Abb.12: Die Standardsichten eines Normalpatienten unter Belastung nach Auswertemethode II. (Derselbe Fall wie Abb.11). Von links oben nach rechts unten: RAO 30°, AP, LAO 30°, LLAT.

D.3. Beschreibung der Auswertemethode III

Die dritte Auswertemethode beinhaltet eine 9-Punkte-Glättung, eine interpolative Untergrundsubtraktion und eine weitere globale Untergrundsubtraktion, entsprechend dem experimentell gefundenen Wert (Abb.10 rechts).

Die dann verbliebene, auf dem Monitor darstellbare Myokardfläche wurde durch Summation der Anzahl der belegten Matrixelemente berechnet. Am Normalkollektiv wurde diese Flächenberechnung für die Ruhe und Belastungsszintigramme für jede Sicht durchgeführt. (Abb.13 und Abb.14).

Zur Standardisierung wurde ein Quotient aus der Fläche unter Belastungsbedingungen und der Fläche unter Ruhebedingungen gebildet und ein Normbereich erstellt.

Die bei coronarkranken Patienten unter Belastungsbedingungen auftretenden Aktivitätsausfälle mußten sich als Verkleinerung der nach Methode II verbleibenden Myokardfläche auswirken. Dementsprechend müßte der dann errechnete Flächenquotient ausserhalb des ermittelten Normbereiches liegen. Bei dieser Auswertemethode sollte eine signifikante Veränderung des Flächenquotienten bereits in einer Sicht als pathologisch gelten.

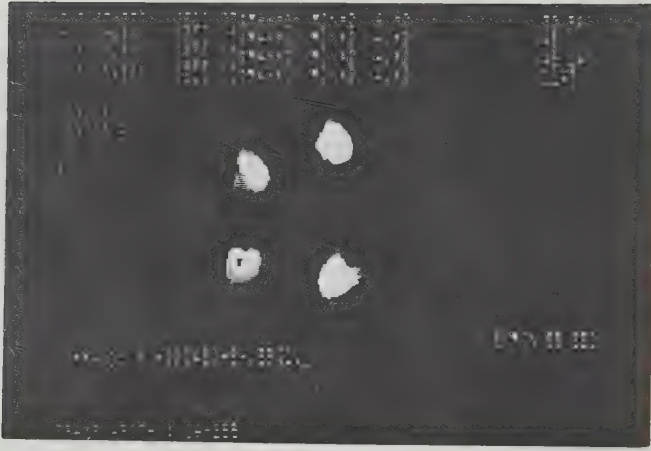


Abb.13: Tot CT entspricht der Fläche, Auswertemethode III.

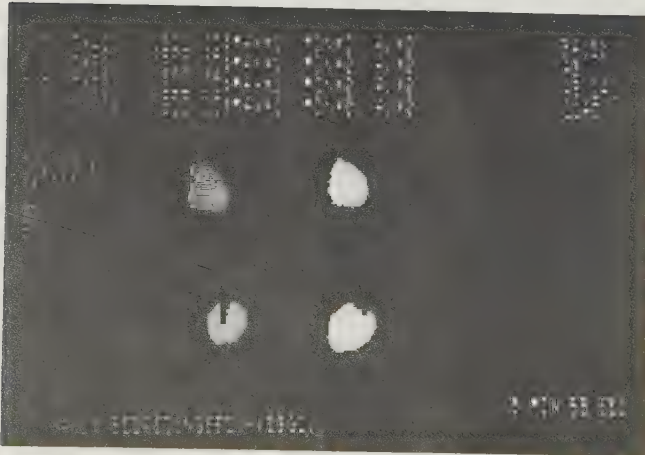


Abb.14: Tot CT entspricht der Fläche, Auswertemethode III.
Gleicher Fall wie Abb.12.

D.4. Beschreibung der Auswertemethode IV

In einem vierten und fünften Arbeitsgang wurden alle Szintigramme in allen Sichten sowohl unter Ruhe- als auch unter Belastungsbedingungen nach einer modifizierten, primär von Fletcher et al. (56) angegebenen Auswertemethode beurteilt. Diese Methode wurde insofern modifiziert, als die Myokardabgrenzung nicht in ROI-Technik erfolgte, sondern das nach Auswertemethode II verbleibende Areal als Myokard interpretiert wurde und eine feinere Einteilung der Intensitätsgruppen in zehn, anstatt in zwei vorgenommen wurde. Auch hier wurde also zunächst eine 9-Punkte-Glättung, interpolative Untergrundsubtraktion und zusätzliche globale Untergrundsubtraktion vorgenommen. Dieses nach Methode II verbleibende Bild, beinhaltete den gesamten linken Ventrikel einschließlich des Cavums. Über ein Computerprogramm erfolgte dann die Erstellung von Aktivitäts-Histogrammen. Auf der Abszisse wurden dabei die Intensitätsgruppen des Bildes in Stufen von 0-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, 80-90 %, 90-100 % aufgetragen, auf der Ordinate die Häufigkeit der Myokardbildpunkte in diesen Gruppen. An Hand der 35 Vergleichspatienten wurden Normhistogramme erstellt, indem alle Einzelhistogramme in der jeweiligen Sicht unter Ruhe- und Belastungsbedingungen übereinander projiziert (aufaddiert) wurden (Abb. 16a - 17b). Wiederum ausgehend von der Vorstellung, daß bei den koronarkranken Patienten in den poststenotischen Myocardbezirken unter Belastungsbedingungen eine Zunahme der Prozentzahlen der Matrixelemente mit niedrigeren relativen Aktivitäten auftreten müsse, wurden die Histogramme der koronarkranken Patienten mit den Summenhistogrammen des Normalkollektivs unter Ruhe- und Belastungsbedingungen in der jeweiligen Sicht verglichen. Um diesen Vergleich zu erleichtern, wurden zusätzlich zu den Ruhe- und Belastungshistogrammen die Differenzhistogramme erstellt, welche die jeweiligen Inten-

sitätsänderungen zwischen Ruhe und Belastung direkt in einem Bild graphisch darstellen (Abb.17).



Abb.15a: Ruhezintigramm eines Normalpatienten nach Auswertemethode II bearbeitet. LAO-Sicht 45°

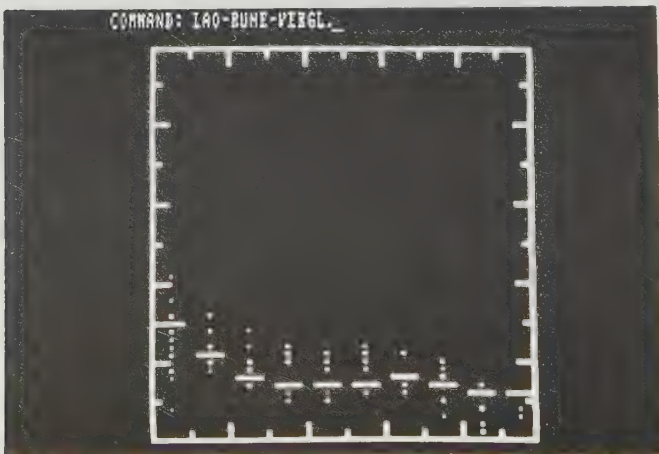


Abb.15b: Fletcher Diagramm des in Abb.15a dargestellten Normalfalles unter Ruhebedingungen. LAO-Sicht 45°
Normalhistogramm durch Summierung der 35 Einzelhistogramme der Normalpersonen erzeugt.
LAO-Sicht 45° , Ruhebedingungen.

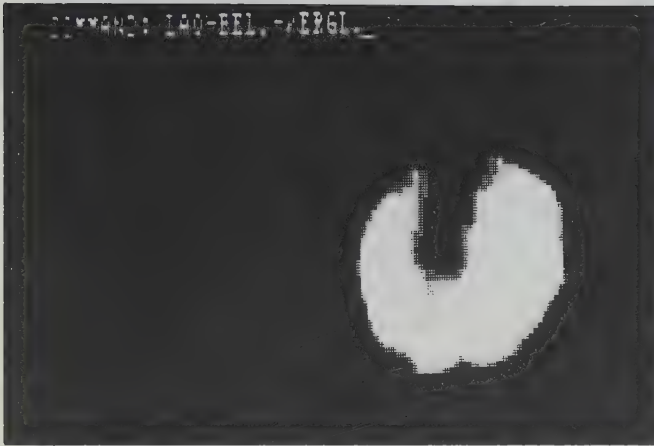


Abb.16a: Belastungsszintigramm desselben Normalpatienten,
wie in Abb.15a nach Auswertemethode II bearbeitet.
LAO-Sicht 45° .

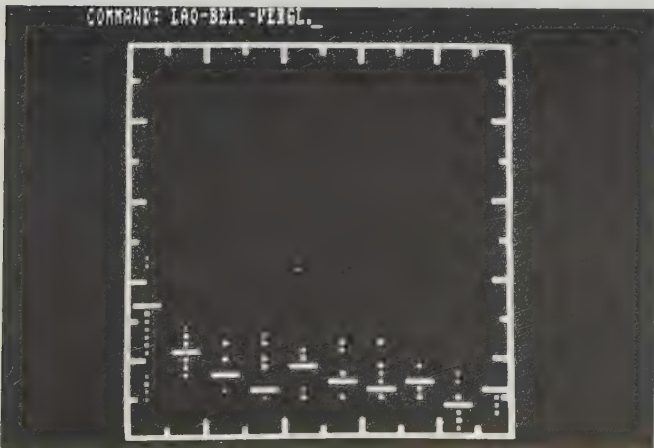


Abb.16b: Derselbe Fall wie Abb.16a nach der modifizierten
Fletcher Methode bearbeitet. Erläuterung siehe
Abb.15b.

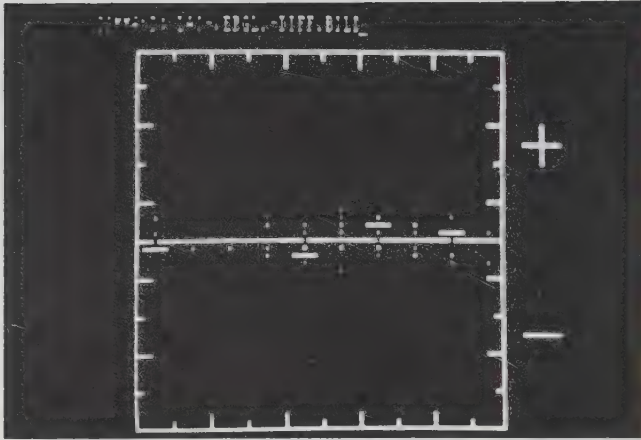


Abb.17: Differenzhistogramm des in Abb.15b und 16a dargestellten Normalfalles. LAO-Sicht 45° .

- Normalfall
□ Normbereich aus den 35 Normalfällen ermittelt.

D.5. Beschreibung der Auswertemethode V

In der fünften Auswertemethode folgte die Bildbearbeitung zunächst analog der Auswertemethode IV, die Häufigkeit der Matrixelemente wurde hier lediglich, wie von Fletcher et al. (56) beschrieben, in zwei Gruppen, nämlich von 0-50 % und von 50-100 %, bezogen auf das im Myocard lokalisierte relative Aktivitätsmaximum eingeteilt. Auch hier wurde an Hand des Vergleichskollektives ein Normhistogramm erstellt, mit diesem wurden die Daten der Koronarkranken unter Ruhe- und Belastungsbedingungen wie in Methode IV, in der jeweiligen Sicht verglichen. Dabei wurde bei den Koronarkranken ein von der Norm abweichendes Verteilungsmuster der Matrixelemente zwischen Ruhe und Belastungsbedingungen erwartet (wie schon bei Methode IV) (Abb.18, 19, 20).

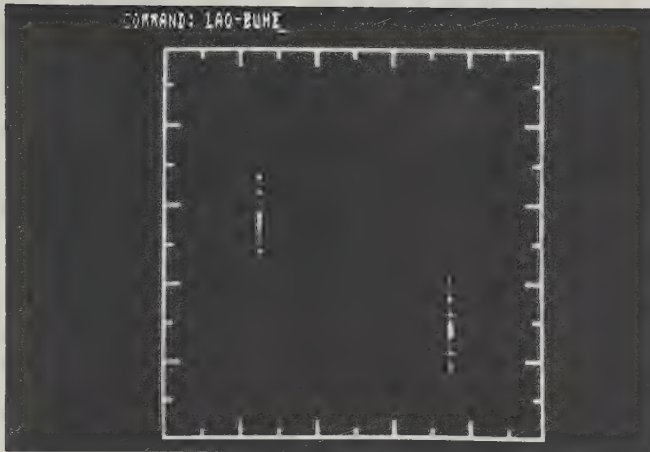


Abb.18: Nach Bearbeitung analog der Auswertemethode IV.
Einteilung in Intensitätsklassen von 0-50 % und
von 50- 100 %. Verteilung bei 35 Normalpatienten
in Ruhe. (LAO-Sicht)

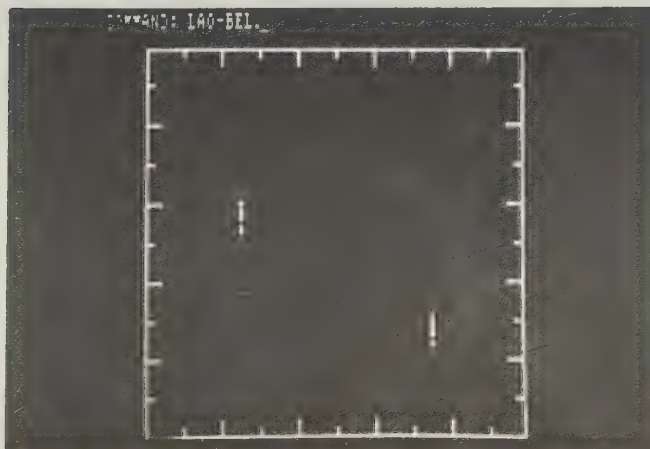


Abb.19: Nach Bearbeitung analog der Auswertemethode IV.
Einteilung in Intensitätsklassen von 0-50 % und
von 50-100 %. Verteilung bei 35 Normalpatienten
nach Belastung. (LAO-Sicht)

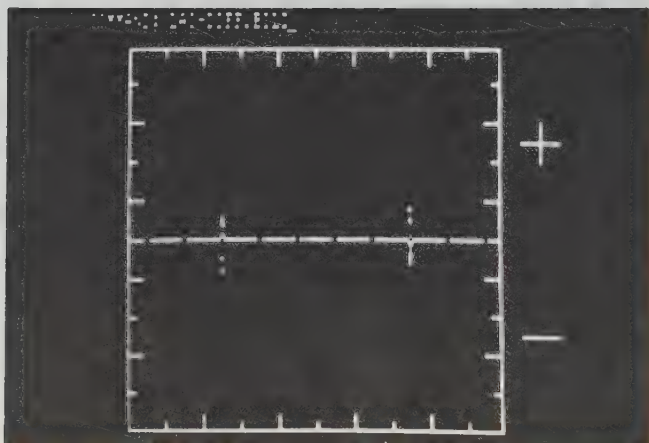


Abb.20: Die Intensitätsänderungen zwischen Ruhe und Belastung. (Derselbe Fall wie Abb.18 und 19).

E. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

E.1. Ergebnis der Auswertemethode I

Nach einer 9-Punkte-Glättung und Kontrastverstärkung durch eine globale Untergrundsubtraktion von 30 % (Abb.21) wurden die auf Transparentfilm aufgenommenen Szintigramme mit einer Codenummer versehen und ohne Kenntnis des kardiologischen Untersuchungsbefundes nach dem bereits oben beschriebenen 5-stufigen Bewertungsplan insgesamt viermal bewertet.

- sicher abnormal (-2)
- wahrscheinlich abnormal (-1)
- möglicherweise abnormal / normal (± 0)
- wahrscheinlich normal (+1)
- sicher normal (+2)

Tabelle 4: Die einzelnen Ergebnisse:

Alle Untersuchungen = 75	(-2)				(-2)+(-1)				(-2)+(-1)+ (± 0)				(-2)+(-1)+ (± 0)+(+1)			
Anzahl der Kranken	40															
richtig positiv	8	7	6	8	29	28	30	29	37	35	35	36	40	40	39	40
Anzahl der Gesunden	35															
richtig negativ	35	35	35	35	26	27	29	28	22	21	21	23	5	3	4	4
Sensitivität %	20	18	15	20	73	73	75	73	93	88	88	90	100	100	98	100
Spezifität %	100	100	100	100	74	77	83	70	63	60	60	66	14	9	11	11
allgem. Richtigk. %	57	56	55	57	73	75	79	76	76	75	75	75	60	57	59	59

Aus diesen vier Untersuchungen wurden die Mittelwerte zur Konstruktion der ROC-Kurven gebildet.

Tabelle 5: Tabelle der Mittelwerte:

Alle Untersuchungen = 75	(-2)	(-2)+(-1)	(-2)+(-1)+ (+0)	(-2)+(-1)+ (+0)+(+1)
Anzahl der Kranken	40			
richtig positiv	7	29	36	40
Anzahl der Gesunden	35			
richtig negativ	35	28	22	4
Sensitivität %	18	73	90	100
Spezifität %	100	79	63	11
Allgem Richtigkeit %	56	76	77	68

Dabei entsprach eine Sensitivität von 18 % einer
Spezifität von 100 %,
eine Sensitivität von 73 % einer
Spezifität von 79 %,
eine Sensitivität von 90 % einer
Spezifität von 63 %,
eine Sensitivität von 100% einer
Spezifität von 11 %.

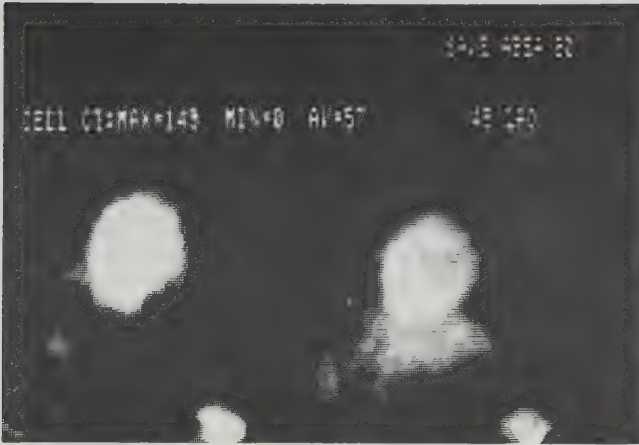


Abb.21: Die nach Auswertemethode I bearbeiteten Szintigramme eines Patienten mit 70 % Sklerose der CX in LAO 45° Sicht. Links in Ruhe, rechts nach Belastung. Beachte die unter Belastung auftretende Aktivitätsminderbelegung im Posterolateralbereich.

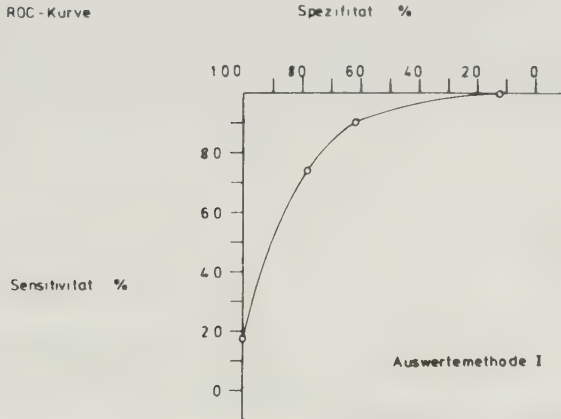


Abb.22: ROC-Kurve nach Auswertemethode I.

Um die eigenen Ergebnisse mit den Literaturangaben vergleichen zu können wurden, einer ja - nein Entscheidung entsprechend, die Szintigramme der Bewertungskategorien minus 2 (sicher abnormal) und minus 1 (wahrscheinlich abnormal) als pathologisch bewertet, die Szintigramme der übrigen Bewertungskriterien als nicht pathologisch eingestuft und daraus die Sensitivität, Spezifität und allgemeine Richtigkeit der Methode I berechnet:

Tabelle 6:

Anzahl der Kranken	40				
richtig positiv	29	28	30	29	= 29
Anzahl der Gesunden	35				
richtig negativ	26	27	29	28	= 27,5
Sensitivität %	73				
Spezifität %	79				
Allgem. Richtigk. %	76				

Damit ergab sich eine Sensitivität der Auswertemethode I von 73 %, verbunden mit einer Spezifität von 79 % und einer allgemeinen Richtigkeit von 76 %.

E.2. Ergebnisse der Auswertemethode II

Nach einer 9-Punkte-Glättung und interpolativer Untergrundsubtraktion wurde bei allen Szintigrammen der gesunden Vergleichsgruppe am Monitor solange eine weitere globale Untergrundsubtraktion (LT) vorgenommen, bis die Myocardgrenzen optisch eindeutig dargestellt waren (siehe Kapitel E.2.). Insgesamt wurden 134 Ruheszintigramme und 139 Belastungsszintigramme bearbeitet. Dabei ergaben sich für die verschiedenen Sichten die zu subtrahierende Untergrundfraktion (lower threshold = LT) in Prozent:

Tabelle 7:

	RAO (Ruhe)	RAO (Bel.)	AP (Ruhe)	AP (Bel.)	LAO (Ruhe)	LAO (Bel.)	LLAT (Ruhe)	LLAT (Bel.)
LT =	40,55	43,48	40,92	42,65	40,73	42,55	40,36	43,68
Standardabweichung (1 Sigma)								
s =	4,99	3,60	6,16	6,05	5,53	4,96	4,32	4,12

Die Unterschiede der zu subtrahierenden Untergrundaktivitäten waren dabei für die einzelnen Sichten so gering, daß jeweils Mittelwerte gebildet werden konnten.

Ergebnisse der Ruheszintigramme:

N = 134

Mittelwert der verschiedenen Sichten ist $\overline{LT} = 40,64$
 $\bar{s} = 5,25$

Ergebnisse der Belastungsszintigramme:

N = 139

Mittelwert der verschiedenen Sichten ist $\overline{LT} = 43,09$
 $\bar{s} = 4,68$

Da auch bei den Mittelwerten der Ruhe- und Belastungsszintigramme lediglich eine geringe Differenz zu verzeichnen war, konnte ein allgemeiner Mittelwert (LT) errechnet werden, mit dem dann alle Szintigramme bearbeitet wurden.

Der allgemeine Mittelwert LT aus Ruhe (alle Sichten) und Belastung (alle Sichten) betrug 41,86 %, ungefähr 42 %, s betrug 4,96 %, d.h.: nach 9-Punkte-Glättung und interpolativer Untergrundsubtraktion war eine zusätzliche, globale Untergrundsubtraktion von 42 % nötig, um die Myocardgrenzen optisch eindeutig darzustellen. 68 % des Normalkollektivs lag zwischen LT 36,5 - LT 47,5 ist plus / minus 1 s. 95 % des Normalkollektivs lag zwischen LT 31 - LT 52 ist plus / minus 2 s.

Bei einer Untergrundsubtraktion von 31 % (LT 31) wurden dementsprechend bei 97,5% des Normalkollektivs die Myocardkonturen über die interpolative Untergrundsubtraktion hinaus schärfer dargestellt, ohne daß Speicherdefekte erzeugt wurden.

Mit diesem experimentell gefundenen Wert wurden nun alle Szintigramme in den verschiedenen Sichten, auch die der Koronarkranken bearbeitet und einer analog der im Kapitel F.1. beschriebenen Methode nach dem 5-stufigen Bewertungsplan insgesamt viermal ausgewertet (Abb.23 und Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der Auswertemethode II

Alle Untersuchungen = 75	(-2)				(-2)+(-1)				(-2)+(-1) +(±0)				(-2)+(-1)+ (±0)+(±1)			
Anzahl der Kranken	40															
richtig positiv	9	8	7	9	30	31	32	32	37	36	37	37	40	40	40	40
Anzahl der Gesunden	35															
richtig negativ	35	35	35	35	24	23	22	23	18	19	18	17	3	2	3	3
Sensitivität %	23	20	18	23	75	78	80	80	93	90	93	93	100	100	100	100
Spezifität %	100	100	100	100	69	66	63	66	51	54	51	49	9	6	9	9
Allgem. Richtigk. %	59	57	56	59	72	72	72	73	73	73	73	72	57	56	57	57

Zur Konstruktion der ROC-Kurve (Abb.24) wurden für diese Bearbeitungsweise wiederum Mittelwerte gebildet (Tabelle 8).

Dabei entsprach eine Sensitivität von 21 % einer Spezifität von 100 %,
eine Sensitivität von 78 % einer Spezifität von 66 %,
eine Sensitivität von 92 % einer Spezifität von 51 %,
eine Sensitivität von 100% einer Spezifität von 8 %.

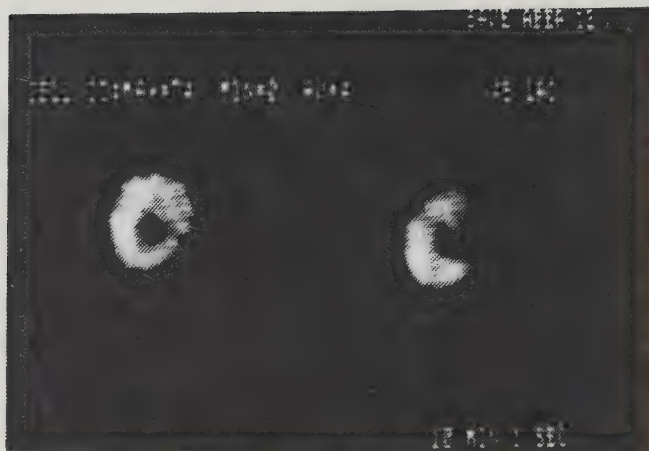


Abb.23: Die nach Auswertemethode II bearbeiteten Szintigramme in LAO 45° Sicht. Derselbe Fall wie Abb.21. Links Ruhe, rechts Belastung. Beachte den Aktivitätsausfall im Posterolateralbereich nach Belastung.

ROC -Kurve

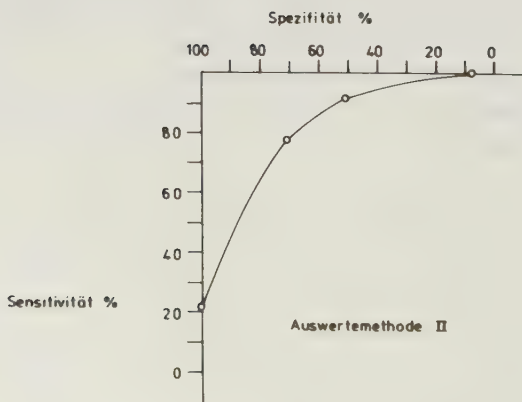


Abb.24: ROC-Kurve nach Auswertemethode II.

Tabelle 8: Tabelle der Mittelwerte:

Alle Untersuchungen = 75	(-2)	(-2)+(-1)	(-2)+(-1)+ (+0)	(-2)+(-1)+ (+0)+(+1)
Anzahl der Kranken	40			
richtig positiv	8	31	37	40
Anzahl der Gesunden	35			
richtig negativ	35	23	18	3
Sensitivität %	21	78	92	100
Spezifität %	100	66	51	8
Allgem. Richtigk. %	57	72	73	57

Zum Vergleich mit den Literaturangaben erfolgte auch hier dann eine Zuordnung der Szintigramme der Kategorie minus 2 und minus 1 zur Gruppe der pathologischen Befunde, die übrigen Szintigramme wurden der Gruppe der Normalbefunde zugeordnet und so Sensitivität, Spezifität und allgemeine Richtigkeit berechnet (Tabelle 9).

Tabelle 9:

Anzahl der Kranken	40						
richtig positiv	30	31	32	32	=	31,25	
Anzahl der Gesunden	35						
richtig negativ	24	23	22	23	=	23	
Sensitivität %	78						
Spezifität %	66						
Allgem. Richtigk. %	72						

E.3. Ergebnis der Auswertemethode III

Nach 9-Punkte-Glättung und interpolativer Untergrundsubtraktion, sowie einer weiteren globalen Untergrundsubtraktion durch den experimentell gefundenen Wert LT 31 % wurde die Fläche des dann verbleibenden Bildes berechnet und durch die Anzahl der Matricelemente ausgedrückt (Abb.25, 26). Anschließend wurde die jeweilige Fläche unter Belastungsbedingungen durch die Ruhefläche dividiert. Die Verteilung der so gefundenen Quotienten

$$QF = \frac{F \text{ Belastung}}{F \text{ Ruhe}} \quad \text{wurde auf Normalverteilung überprüft,}$$

anschließend wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Ergebnisse:

		RAO	AP	LAO	LLAT
A	Gesunde				
	Vergleichs- gruppe	QF = 1,10 s = 0,13	QF = 1,00 s = 0,12	QF = 1,00 s = 0,19	QF = 1,03 s = 0,12
B	Koronar- kranke				
	Gruppe	QF = 1,07 s = 0,18	QF = 1,00 s = 0,15	QF = 1,03 s = 0,17	QF = 1,05 s = 0,18

Bei annähernd gleichen Mittelwerten der Flächenquotienten in der Vergleichsgruppe und der Patientengruppe wird die Standardabweichung bei der Patientengruppe in der RAO-Sicht, der AP-Sicht und der LLAT-Sicht geringgradig größer, d.h. nach Belastung wird hier die Verteilung etwas unschärfer und breiter.

Schwierigkeiten bereitete die Tatsache, daß bei dieser Auswertemethode die Herzbinnenraumaktivität in unsystematischer Weise in die Berechnung der Quotienten mit ein-
ging, dadurch kam es zu einem zu breiten Normbereich, so daß sich diese Auswertemethode zur Diagnosefindung nicht eignete.

Falls sich bei einem Patienten unter Belastungsbedingungen eine vergleichsweise höhere Binnenraumaktivität als in Ruhe fand, so konnten ausgefallene Myokardareale durch die höhere Binnenraumaktivität kompensiert und damit die Quotientenbildung verfälscht werden.

Theoretisch wäre das Problem der Herzbinnenraumaktivität durch Anwendung der ROI-Technik zu lösen gewesen, indem mit dem Lichtgriffel die Myocardgrenzen dargestellt

worden wären. Andererseits ist diese Art der Myocard-abgrenzung sehr vom Untersucher abhängig, ausgefallene Myocardareale können in ihrer Ausdehnung nur abgeschätzt werden, die Ergebnisse verschiedener Untersucher differieren dabei sehr stark. Da hier eine weitgehend Untersucher unabhängige Methode gesucht werden sollte, wurde von der Anwendung der ROI-Technik abgesehen.



Abb.25: Die verbleibende Fläche in Matricelementen ausgedrückt. Gleicher Fall wie Abb.22/23, alle Sichten in Ruhe. Tot. CT entspricht der Fläche, Auswertemethode III.



Abb.26: Derselbe Fall wie Abb.25 unter Belastung.

E.4. Ergebnisse der Auswertemethode IV

Die mit Hilfe des Computers aufeinander addierten Einzelhistogramme der Normalpersonen ergaben als Summenhistogramme entsprechend der Abb.15b und der Abb.16b ein Normalmuster relativer Häufigkeiten bestimmter Intensitäten. Die Einzelhistogramme selbst nach optischen Kriterien eindeutig pathologischer Szintigramme (Abb.23) lagen in der betreffenden Sicht in diesem Normalbereich (Abb.27, 28, 29). Auch hier könnte die Miteinbeziehung des Herzbinnenraumes bei der Histogrammerstellung für die niedrigen Intensitätsstufen, nahe Null Prozent von Bedeutung gewesen sein. Da die koronarkranken Patienten auch in den höheren Intensitätsstufen, nahe 100 %, im Normbereich lagen, erwies sich diese Auswertemethode zur Diagnosefindung nicht geeignet, eine Differenzierung zwischen Gesunden und Kranken war hiermit nicht möglich.

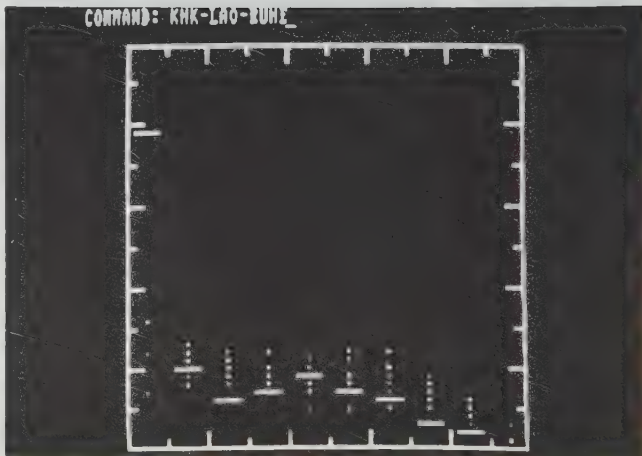


Abb.27: Die Intensitätsverteilung eines Patienten mit 70 % CX - Stenose nach Auswertemethode IV in Ruhe. (Derselbe Fall wie Abb.21 und Abb.23 in LAO-Sicht).

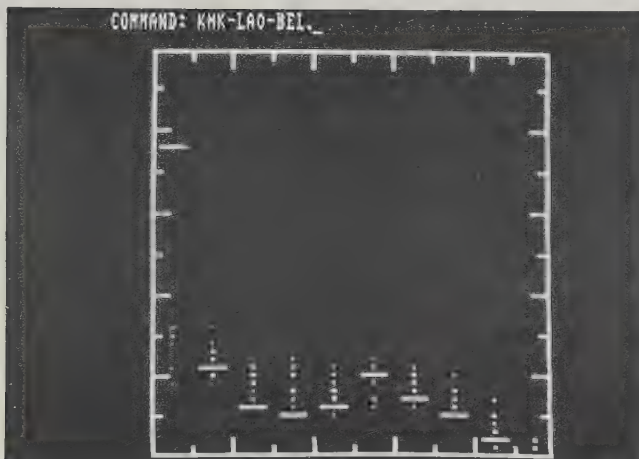


Abb.28: Die Intensitätsverteilung desselben Patienten nach Belastung LAO-Sicht .

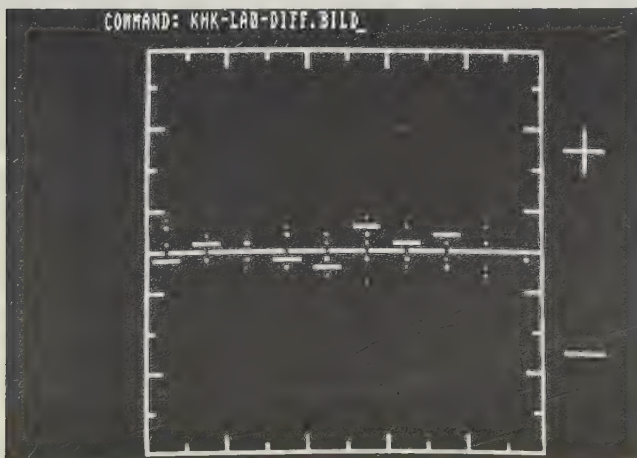


Abb.29: Differenzbild desselben Patienten wie in Abb.27 und 28.

E.5. Ergebnisse der Auswertemethode V

Nachdem anhand des Normalkollektivs Summenhistogramme der prozentualen Verteilung der relativen Intensitäten von 0 bis 50 % und von 50 bis 100 % durch aufeinander addieren der Einzelhistogramme gebildet wurden, (analog Auswertemethode IV) ergab sich ein Normalmuster, in welchem die Einzelhistogramme der Koronarkranken ebenfalls lagen (Abb.30, 31, 32). Eine Umverteilung der Intensitätskategorien, wie sie von Fletcher et al. (56) berichtet wurde konnte hier nicht bestätigt werden. Die Histogramme der Koronarkranken unterschieden sich sowohl unter Ruhe- als auch unter Belastungsbedingungen nicht von denen der Gesunden.

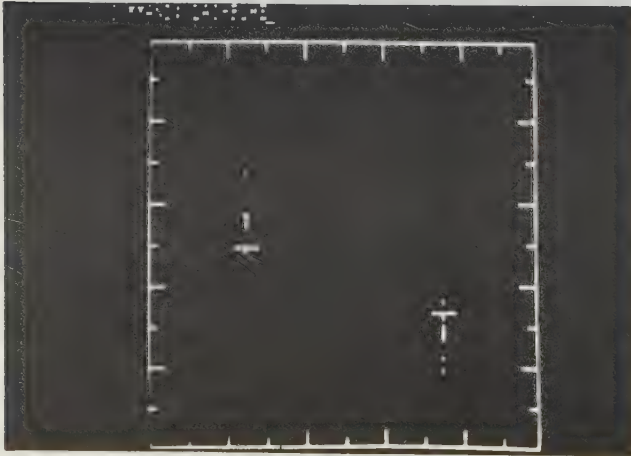


Abb.30: Nach Auswertemethode V. LAO-Sicht in Ruhe

- ☐ Normalpatienten
- ☐ Patient mit 70 % CX Stenose.

(Derselbe Patient wie Abb.21 und 23).

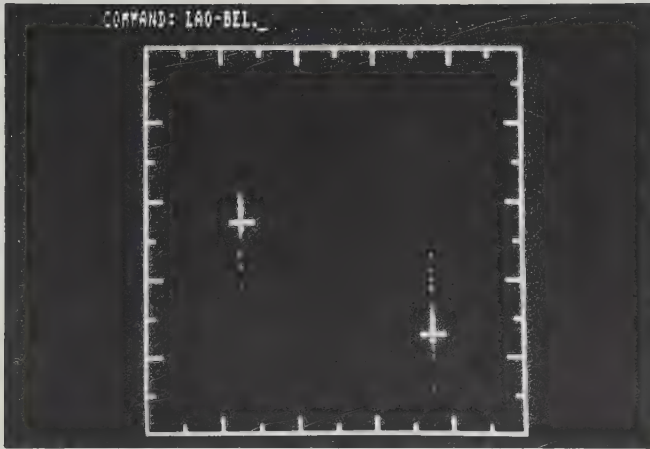


Abb.31: Nach Auswertemethode V. LAO-Sicht nach Belastung

□ Normalpatienten

□ Patient mit 70 % CX Stenose.

(Derselbe Patient wie Abb.21 und 23).

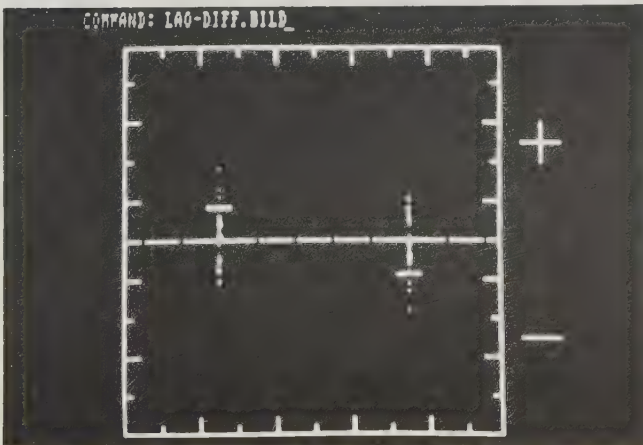


Abb.32: Die Änderung der prozentualen Intensitätsverteilung zwischen Ruhe und Belastung.

□ Normalpatienten

□ Patient mit 70 % Stenose der CX

(Derselbe Fall) LAO-Sicht

F. Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Auswertemethoden und Diskussion der eigenen Ergebnisse in Zusammenschau mit den Literaturangaben

Nachdem sich die Auswertemethoden III, IV und V als nicht geeignet zur Diagnosefindung: Koronarkrank - Koronargesund erwiesen, wurden die Auswertemethoden I und II in ihrer Wertigkeit verglichen.

Tabelle 10 zeigt eine Gegenüberstellung der jeweiligen Sensitivität, Spezifität und allgemeinen Richtigkeit in Abhängigkeit vom jeweiligen kritischen Niveau des Untersuchers bei Auswertemethode I und Auswertemethode II.

Tabelle 10: Gesamtzahl der Patienten = 75

	I	II	I	II	I	II	I	II
kritisches Niveau	a	a	b	b	c	c	d	d
Anzahl der Kranken	40							
richtig positiv	7	8	29	31	36	37	40	40
Anzahl der Gesunden	35							
richtig negativ	35	35	28	23	22	18	4	3
Sensitivität	18	21	73	78	90	92	100	100
Spezifität	100	100	79	66	63	51	11	8
Allgem. Richtigkeit	56	57	76	72	77	73	68	57

kritisches Niveau: a = (-2)
 b = (-2)+(-1)
 c = (-2)+(-1)+(±0)
 d = (-2)+(-1)+(±0)+(±1)

ROC-Kurven:

Die ROC-Kurven (Abb.33) zeigen sicherlich keine eindeutigen Differenzen in der Wertigkeit der Auswertemethode I und II. Es zeigt sich jedoch die Tendenz einer höheren Sensitivität der stärker rechnerorientierten Auswertemethode II bei geringerer Spezifität. Bei Gegenüberstellung der Sensitivität, Spezifität und allgemeinen Richtigkeit auf dem zur ja / nein Entscheidung verwendeten kritischen Niveau von minus 1 (= sicher abnormal + wahrscheinlich abnormal = krank) ergibt der Vergleich der Auswertemethoden I und II folgendes Bild.

Sensitivität	Meth. I: 73 %	Meth. II: 78 %
Spezifität	Meth. I: 79 %	Meth. II: 66 %
Allg. Richtigk.	Meth. I: 76 %	Meth. II: 72 %

Die Aufschlüsselung der Patientengruppe nach der Anzahl der erkrankten Koronargefäße (Tabelle 11) ergibt für die sensitivste Auswertemethode II eine deutliche Abhängigkeit der Sensitivität von der Anzahl der stenosierte Gefäße.

Mit zunehmendem Gefäßbefall steigt die Sensitivität der Methode. Sie liegt bei einer ausgeprägten Mehrgefäß-erkrankung bei 100 %. Von den 15 Patienten mit einer Eingefäßberkrankung wurden lediglich 8 richtig erkannt. Dies entspricht einer Sensitivität von 53 %. Bei den Patienten mit Zweigefäßberkrankungen findet sich ebenfalls eine hohe Sensitivität, von 15 Patienten wurden 13 richtig erkannt, die Sensitivität betrug 87 %.

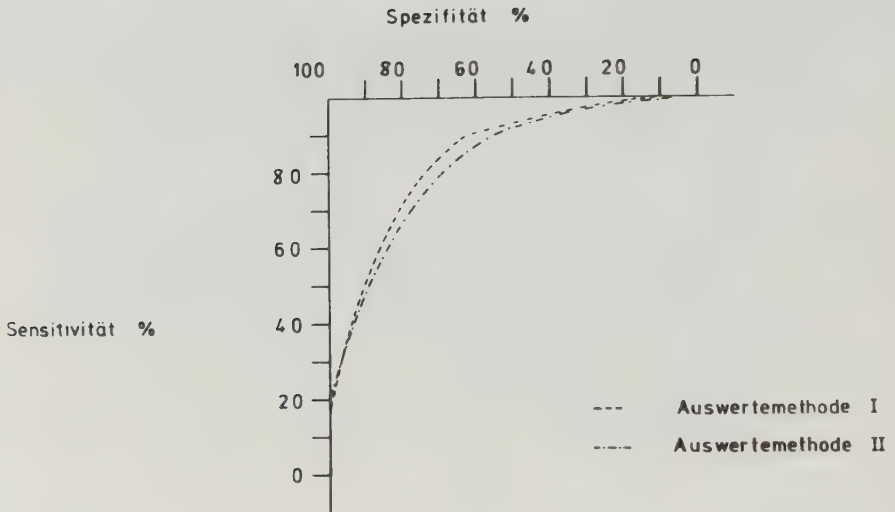


Abb.33: ROC-Kurven nach Auswertemethode I und II.

Tabelle 11:

	1 Gefäß- erkrankung	2 Gefäß- erkrankungen	3 Gefäß erkrankungen
Anzahl der Patienten	15	15	10
richtig positiv	8	13	10
Sensitivi- tät	53 %	87 %	100 %

Durchschnittswerte aus vier Untersuchungen.

In der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung gilt die Myocardszintigraphie mit Thallium unter Ruhe- und Belastungsbedingungen als hochspezifische Methode bei mittlerer bis hoher Sensitivität (Hör, 69). Allerdings sind die Angaben der einzelnen Autoren bezüglich Sensitivität und Spezifität der Methode sehr unterschiedlich. So scheint insbesondere die Spezifität bei der Beurteilung der unbearbeiteten analog aufgenommenen Bilder höher zu sein, als nach computerunterstützter Bildbearbeitung, wie Glättung und Kontrastverstärkung (Fletcher et al. 56, McKillop et al. 55). Diese höhere Spezifität ist jedoch mit einer lediglich mittleren Sensitivität verknüpft. Nach Computerbearbeitung steigt die Sensitivität auf Kosten der Spezifität: Computerunterstützte, semiquantitative Auswertemethoden, wie sie von Fletcher et al. (56), Lenaers et al. (57), McKillop et al. (55) durchgeführt wurden, zeigen sowohl eine hohe Sensitivität wie Spezifität und könnten der rein optischen Beurteilung überlegen sein. Die zitierten Untersuchungen sind jedoch zahlenmäßig noch zu gering, um eine endgültige Aussage zu erlauben.

Die eigenen Ergebnisse der Auswertemethode I und II sind mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen analoger Verfahren vergleichbar (Tabelle 12). Die eigene Sensitivität liegt dabei im oberen Bereich, während die publizierten Spezifitäten nicht erreicht werden konnten. Die Auswertemethoden I und II zeigen bezüglich Sensitivität und Spezifität keine großen Wertigkeitsunterschiede, was insbesondere in den ROC-Kurven zum Ausdruck kommt. Die Auswertemethode I zeigte jedoch bei gleichem kritischen Niveau des Untersuchers eine höhere Spezifität, die Auswertemethode II eine höhere Sensitivität. Damit ergab sich die Konsequenz, daß, um optimale Ergebnisse zu erzielen, beide Methoden angewendet werden sollten.

Der Flächenvergleich der Ruhe- und Belastungsszintigramme durch die Bildung eines Flächenquotienten und die Bildung von Homogenitätsindices ähnlich der von Fletcher et al. angegebenen Methode zeigte sich in der hier durchgeführten Weise als nicht geeignetes Bildbearbeitungsverfahren zur computerorientierten Diagnosefindung.

Tabelle 12:

Autor	Patientenzahl	Häufigkeit d. Erkrankg.	Sensiti- vität	Spezifität
Ritchie et al. (51)	101	75 %	76 %	92 %
Verani et al. (52)	82	59 %	79 %	97 %
Turner et al. (53)	66	53 %	68 %	97 %
Kolibash et al. (55)	120	65 %	78 %	95 %
McKillop et al. (55)	79	59 %	68 %	84 %
Fletcher et al. (56)	32	75 %	79 %	88 %
Lenaers et al. (57)	70	79 %	95 %	93 %
McKillop et al. (58)	79	59 %	91 %	88 %
Eigene Unter- suchung Methode I	75	57 %	73 %	79 %
Eigene Unter- suchung Methode II	75	57 %	78 %	66 %

G. Zusammenfassung

Zielsetzung der eigenen Untersuchungen war, die Wertigkeit von fünf verschiedenen Myocardszintigraphie-Auswerteverfahren bezüglich der Diagnostik der koronaren Herzerkrankungen miteinander zu vergleichen und Empfehlungen für die Routinediagnostik zu erarbeiten. Als Referenzmethode diente die Koronarangiographie und Ventrikulographie. In zwei Auswerteverfahren wurden die Szintigramme nach Rechnerbearbeitung vom Untersucher nach optischen Kriterien beurteilt, drei weitere Auswerteverfahren waren überwiegend rechnerorientiert und sollten semiquantitative, von der Subjektivität des Untersuchers stärker unabhängige Ergebnisse liefern. Ein weiteres Ziel der Untersuchung war, die eigenen Ergebnisse anhand der Literaturangaben zu überprüfen und zu vergleichen.

Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, daß die rechnerunterstützten, aber vom optischen Eindruck des Untersuchers abhängigen Auswerteverfahren den hier angewendeten überwiegend rechnerbezogenen-semiquantitativen, vom Untersucher weitgehend unabhängigen Auswerteverfahren, überlegen sind. Allerdings wurde bei diesen Verfahren der Herzbinnenraum unter der Vorstellung mit in die Auswertung einbezogen, daß er sich bei den Patienten und bei der gesunden Vergleichsgruppe unter Ruhe- und Belastungsbedingungen in gleicher Weise ändern würde und damit für diese Verfahren ohne Bedeutung

wäre. Es zeigte sich jedoch, daß die Herzbinnenraumaktivität in unsystematischer Weise Störungen der Auswertung verursachte, die durch objektiv reproduzierbare Methoden nicht beherrscht werden konnten. Aus diesem Grunde waren die hier praktizierten semi-quantitativen Verfahren zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung nicht geeignet. Die Abgrenzung des Myocardinraumes mit Hilfe der ROI-Technik wäre wiederum vom subjektiven Eindruck des Untersuchers abhängig gewesen und hätte das quantitative Verfahren wieder relativiert. Die beiden rechnerunterstützten, jedoch auf dem optischen Gesamteindruck des Untersuchers beruhenden Verfahren waren in der Diagnosefindung annähernd gleichwertig. Durch die theoretisch günstigere interpolative Untergrundsubtraktion konnten die Ergebnisse bezüglich der allgemeinen Richtigkeit der Methode nicht verbessert werden, jedoch fand sich bei Anwendung dieses Verfahrens eine etwas höhere Sensitivität als bei der globalen Untergrundsubtraktion von 30 %, während umgekehrt die Spezifität der Methode I größer war. Dementsprechend ergab sich die Konsequenz, beide Verfahren routinemäßig zur Beurteilung der Myocardszintigramme anzuwenden.

Die eigenen Ergebnisse sind mit den in der Literatur angegebenen vergleichbar, insbesondere liegt die Sensitivität der hier angewendeten Methoden I und II im Bereich der durchschnittlich angegebenen Werte, die Spezifität beider Methoden leicht darunter. Diese Unterschiede könnten darauf beruhen, daß bei den eigenen Untersuchungen das Hauptgewicht darauf gelegt wurde, eine eventuelle koronare Herzerkrankung nicht

zu übersehen und den Patienten einer Koronarangiographie als weiterführende Untersuchung zuzuführen, entspricht aber auch den Angaben von Fletcher et al. (56), McKillop et al. (55), die zeigen konnten, daß nach Rechnerbearbeitung der Szintigramme die Spezifität abnimmt, während die Sensitivität entsprechend ansteigt.

Literaturverzeichnis

=====

1. PRINZMETAL M., CORDAY E., BERGMANN H.C.
Radiocardiographie: A new method for studying the
blood flow through the heart in human beings.
Science 198 (1948) 340.
2. PRINZMETAL M., CORDAY E., SPRITZLER R.J., FLAIG W.
Radiocardiographie and its clinical applications.
J. Am. Med. Ass. 139 (1949) 617.
3. ANGER H.O., DYKE van D.C., GOTTSCHALK K.,
The szintillation camera in diagnosis and research.
Nucleonics 23 (1965) 57.
4. HOFFMANN G., KLEINE N.
Eine neue Methode zur unblutigen Messung des
Schlagvolumens am Menschen über viele Tage mit
Hilfe von radioaktiven Substanzen.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. - Forschung 31 (1965) 93.
5. HOFFMANN G., KLEINE N.
Die Methode der radiographischen Funktionsanalyse.
Nuklearmedizin 7, (1968) 350.
6. ADAM W.E., BITTER F., LORENZ W.J.
Der Computer als Hilfsmittel zur Verbesserung der
Nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik.
Computers in Radiology. Proc. Int. Meeting
Brüssel 1969, Karger, Basel - München-Paris-New York
(1970) 459.

7. GRAHAM T.P., GOODRICH J.K., ROBINSON A.E., HARRIS C.C.
Szintiangiocardigraphie in children rapid sequence
visualisation of the heart and great vessels after
intravenous injection of radionuclide.
Am J. Cardiol. 25 (1970) 385.
8. GREEN C.V., OSTROW H.G., DOUGLAS M.A., MYERS R.W.,
SCOTT R.N., BAILEY J.J., JOHNSTON G.S.
High temporal resolution ECG - gated scintigraphic
angiocardigraphie.
J. Nucl. Med. 16 (1975) 95.
9. KRISS J.P., ENRIGHT L.P., HAYDEN W.G., WEXLER L.,
SHUMWAY N.E.
Radioisotopic angiocardigraphie. Wide scope of
applicability in diagnosis and evaluation of
therapy in diseasis of the heart and great vessels.
Circulation 43 (1971) 792.
10. BURCH G.F., THREEFOOT S.A., RAY C.
The rate of disapearance of Rubidium - 86 from
the plasma, the biologic decay rates of Rubidium
- 86 as a tracer of Potassium in man with and
without chronic congestive heart failure.
J. Lab. Clin. Med. 45 (1955) 371.
11. CARR E.A.Jr., BEIERWALTES W.H., PATNO M.E.,
BARTLETT J.D.Jr., WENGST A.V.
The detection of experimental myocardial infarcts
by pothoscanning.
Am. Heart J. 64 (1962) 650.

12. CARR E.A.Jr., GLEASON F., SHAW J.

The direct diagnosis of myocardial infarction by
photoscanning after administration of Cesium - 131
Am. Heart J. 68 (1964) 627.

13. SAPIRSTEIN L.A.

Fractionation of the cardiac output in rats
with isotopic potassium.
Circulation Res. 4 (1956) 689.

14. KAWANA M., KRIZEK H., PORTER J., LANTHROP K.A.,
CHARLESTON D., HARPER P.V.

Use of 199 - Tl as a potassium analog in scanning.
J. Nucl. Med. 11 (1970) 33.

15. LEBOWITZ E., GREENE M.W., BRADLEY - MOORE P.,
ATKINS H., ANSARI A., RICHARDS P., BELGRAVE E.

201-Tl for medical use.
J. Nucl. Med. 14 (1973) 421.

16. LEBOWITZ E., GREENE M.W., FAIRCHILD R., BRADLEY-
MOORE P.R., ATKINS H.W., ANSARI A.N., RICHARDS P.,
BELLGRAVE E.

Thallium-201 for medical use I.
J. Nucl. Med. 16 (1975) 151.

17. LUND A.,

Distribution of Thallium in the organism and its
elimination.
Acta pharmacol. et toxicol. 12 (1956) 251.

18. FORTH W., HENSCHLER D., RUMMEL W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und
Toxikologie.
2. überarbeitete Auflage. Wissenschaftsverlag.
Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich.
19. GEHRING P.J., HAMMOND P.B.
The interrelationship between Thallium and Potassium
in animals.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 55 (1967) 187.
20. MULLINS L.J., MOORE R.D.
The movement of thallium ions in muscle.
J. Gen. Physiol. 43 (1960) 759.
21. GELBART A., DOTHERY P.W., McLAUGHLIN P.R.,
HARRISON D.C.
 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP-ase and coronary blood flow as deter-
minants of thallium-201 uptake by ischemic myo-
cardium.
Circulation 54 II (1976) 70 (Abstract).
22. ADOLOPH R., ROMHILT D., NISHIYAMA H., SODD V.,
BLUE J., GABEL M.
Use of positive and negative imaging agents of
visualize myocardial ischemia.
Circulation 54 II (1976) 220 (Abstract).
23. LOVE W.D., ISHIHARA Y., LYON L.D., SMITH JACKSON R.O.
Differences in the relationship between myocar-
dial blood flow and myocardial clearance of
isotopes of potassium, rubidium and cesium.
Am. Heart J. 76 (1968) 353.

24. PITT B., STRASS H.W.
Myocardial imaging in the noninvasive evaluation
of patients with suspected ischemic heart disease.
Am J. Cardiol. 37 (1976) 797.
25. WEICH H.F., STRASS H.W., PITT B.
The extraction of thallium-201 by the myocardium.
Circulation 56 (1977) 188.
26. STRAUSS H.W., PITT B., ROULEAU J., BAILEY I.K.,
WAGNER H.N.
Atlas of Cardiovascular Nuclear Medicine.
C.V. Mosby Company Saint Louis 1977.
27. SAPIRSTEIN L.A.
Regional blood flow by fractional distribution of
indicators.
Am. J. Physiol. 193 (1958) 161.
28. SAUER E., SEBENING H.
Myokard und Ventrikel Szintigraphie.
Boehringer Mannheim GmbH. Mannheim (1980).
29. ATKINS H.L., BUDINGER T.R., LEBOWITZ E., GREENE N.W.,
ANSARI A.N., FAIRCHILD R.G., ELLIS K.J.
Thallium-201 for medical use III. Human distri-
bution and physical imaging properties.
M. Nucl. Med. 18 (1977) 133.
30. BRADLEY-MOORE P.R., LEBOWITZ E., GREENE M.W.,
ATKINS H.L., ANSARI A.N.
Thallium-201 for medical use II: Biological behaviour.
J. Nucl. Med. 16 (1975) 156.

31. SCHELBERT H.R., HENNING H., RIGO P., CHAUNCEY D.,
O'ROURKE R.A., ASHBURN W.L.

Considerations of ^{201}Tl as a myocardial imaging
agent in man.

Investigative Radiology 11 (1976) 136.

32. STRAUER B.E., BÜLL U., BÜRGER S.

Clinical studies concerning the determinants of
myocardial $^{201}\text{Thallium}$ uptake.

Basis Res. Cardiol. 73 (1978) 365.

33. PROKOP E.K., STRAUSS H.W., SHAW J., PITT B.,
WAGNER H.N.Jr.

Comparison of regional myocardial perfusion deter-
mined by ionic potassium - 43 to that determined
by microspheres.

Circulation 50 (1974) 978.

34. STRAUSS H.W., HARRISON K., LANGAN J.K., LEBOWITZ E.,
PITT B.

Thallium- ^{201}Tl for myocardial imaging: relation of
thallium- ^{201}Tl for myocardial perfusion.

Circulation 51 (1975) 641.

35. SEBENING H., SAUER E., HÖR G., DRESSLER J.,
LUTILSKY L., WAGNER-MANSLAU C., ULM K., PABST H.W.,
BLÖMER H.

Die Serienmyokardszintigraphie zur Beurteilung der
postischämischen $^{201}\text{Thallium}$ aufnahme im links-
ventrikulären Myokard.

Z. Kardiologie 68 (1979) I.

36. GEWIRTZ H., KEEFE D., POHOST G.M., STRAUSS H.W.,
McILDUFF J.B., OAGGET W.M.

The effect of ischemia on thallium-201 clearance
from myocardium.

Circulation 58 (1978) 215.

37. BAUER R., LAUER O., LANGHAMMER H., PABST H.W.,
SAUER E., SEBENING H., LUTILKY L., NEUMEYER A.

Thallium-201 kinetics of the heart in patients
with coronary artery disease at rest and during
exercise.

European Society of Cardiology: Workshop: Use in
isotopes. Tours (1979) Abstract.

38. BLOOD D.K., MCCARTHY D.M., SCIACCA R.R., CANNON R.J.

Comparison of single - dose and double - dose
thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy
for the detection of coronary artery disease and
prior myocardial infarction.

Circulation 58 (1978) 777.

39. POHOST G.M., ZIR L.M., MOORE R.H., McKUSICK K.A.,
GUINEY T.E., BELLER G.A.

Differentiation of transiently ischemic from
infarcted myocardium by serial imaging after a
single dose of thallium-201.

Circulation 55 (1977) 294.

40. SCHELBERT H., SCHULER G., ASHBURN W., COVELL J.

Time course of redistribution of Tl-201 after
transient ischemia.

Proceedings of 24th Annual Meeting J. Nucl. Med.,
18 (1977) Abstracts.

41. SCHWARTZ J.S., PONTO P.B.S., CARLYLE B.S.,
FORSTROM L., COHN J.N.
Early redistribution of Thallium-201 after
temporary ischemia.
Circulation 57 (1978) 332.
42. SEBENING H., SAUER E., DRESSLER J., HÖR G.,
LUTILSKY L.
The use of Tl-201 redistribution by serial myo-
cardial imaging in coronary heart disease.
Transactions of the Eur. Soc. Card.
Volume 1 (1978) 133.
43. HÖR G., SEBENING H., SAUER E., DRESSLER J.,
WAGNER-MANSLAU C., BOFILIAS J., LUTILSKY L.,
PABST H.W.
Thallium-201 redistribution in coronary artery
disease (CHD). Early and delayed myocardial Scans.
Proceedings of the 24th Annual Meeting.
J. Nucl. Med. 18 (1977) 599 Abstract.
44. MASERI A., PARODI O., SEVERI S., PESOLA A.
Transient transmural reduction of myocardial blood
flow, demonstrated by Thallium-201 Scintigraphie
as a cause of variant angina.
Circulation 54 (1976) 280.
45. NISHIYAMA H., SODD V.J., ADOLPH R.J., SAENGER E.L.,
LEWIS J.T., GABEL M.
Inter comparison of myocardial imaging agents:
Tl-201 Cs-129 K-43 Rb-81.
J. Nucl. Med. 17 (1976) 880.

46. CASE R.B.
Ion alterations during myocardial ischemia.
Cardiology 56 (1971/72) 583.
47. CASE R.B., NASSER M.G., CRAMPTON R.S.
Biochemical aspects of early myocardial ischemia.
Am. J. Cardiol. 24 (1969) 766.
48. BELLER G.A., POHOST G.M.
Mechanism for Thallium-201 redistribution after
transient myocardial ischemia.
Circulation 56 (1977) 543 Abstract.
49. TROBAUGH G.B., WACKER F.J.T., SOKOLE E.B.,
DeROUEN T.A., RITCHIE I.L., HAMILTON G.W.
Thallium-201 myocardial imaging: An interinstitu-
tional study of observer variability.
J. Nucl. Med. 19: (1978) 359.
50. PITT B., STRAUSS W.H.
Myocardial imaging in the noninvasive evaluation
of patients with suspected ischemic heart disease.
Am. J. Cardiol. 37 (1976) 797.
51. RITCHIE J.L., TROBAUGH G.B., HAMILTON G.W.,
GOULD K.L., NAHARA K.A., MURRAY J.A., WILLIAMS D.L.
Myocardial imaging with thallium-201 at rest and
during exercise. Comparison with coronary arterio-
graphie and resting and stress electrocardiographie.
Circulation 56 (1977) 66.

52. VERANI M.S., MARCUS M.L., RAZZAK M.A., ERHARDT J.C.
Sensitivity and specificity of thallium-201 perfusion
scintigrams under exercise in the diagnosis of
coronary artery disease.
Circulation 55 (1977) 681.
53. TURNER D.A., BATTLE W.A., DESHMUKH H., COLANDREA M.A.,
SNYDER G.J., FORDHAM E.W., MESSER G.A.
The predictive value of myocardial perfusion
scintigraphy after stress in patients without
previous myocardial infarction.
J. Nucl. Med 19 (1978) 249.
54. KOLIBASH A.J., CALL T.D., TETALMAN U.R., BUSH C.A.,
SCHEU J.
Comparison of resting intracoronary particulate
imaging and stress thallium-201 studies.
Radiology 135 (1980) 439.
55. McKILLOP J.H., MURRAY R.G., TURNER J.G., BESSERT R.G.
A comparison of visual and semiquantitative analysis
of stress thallium-201 myocardial images in patients
with suspected ischemic heart disease.
Radiology 136 (1980) 187.
56. FLETCHER J.W., WALTER K.E., WITZTUM K.F., DALY J.L.,
HERBIG F.K., MUELLER H.S., DONATI R.M.
Diagnosis of coronary artery disease with Tl-201.
Radiology 128 (1978) 423.
57. LENAERS A., BLOCK P., VAN THIEL E., LEBEDELLE M.,
BECQUEVORT P., ERBSMANN F., ERMANS A.M.
Segmental analyses of Tl-201 stress myocardial
scintigraphy.
M. Nucl. Med. 18 (1977) 509.

58. SNYDER W.S., FORD M.R., WAGNER G.G.
"S" Absorbed dose per unit accumulated activity for
selected radionuclides and organs. MIRD Pamphlet Nr. 11.
New York, Society of Nuclear Medicine, 1975.
59. ROEDLER H.D., KAUL A., HINE G.J.
Internal Radiation Dose in Diagnostic Nuclear
Medicine.
Verlag H. Hoffmann, Berlin, 1978
60. UNSCEAR - Report 1977
Sources and effects of Ionising Radiation.
United Nations, New York 1977
61. MCNEIL B.J., ADELSTEIN S.J.
Determining the value of diagnostic and screening
tests.
J. Nucl. Med. 17 (1976) 439.
62. LUSTED L.B.
Decision making studies in patient management.
N. Engl. J. Med. 284 (1971) 416.
63. TURNER A.A.
An Intuitive approach to receiver - operating -
characteristic - curve.
J. Nucl. Med. 19/1 (1974) 213.
64. SONES F.M.Jr., SHIREY E.K.
Cine coronary arteriographie.
Mod. Conc. Cardiocase. Dis. 31 (1973) 959.

65. HUHMAN W., DUANG-PHUNG K.
Normale Wandbewegungen des linken Ventrikels.
Vergleich mehrerer Auswertemethoden.
Zeitschr. f. Kardiologie. (1980) 818.
66. BRUCE R.A.
Exercise testing of patients with coronary heart
disease.
ANN. Clin. Res. 3 (1971) 323.
67. McKUSICK, BINGHAM J., POHOST G., STRAUSS H.W.
Comparison of defect detection on ungated VS.
Gated Thallium-201 cardiac images.
J. Nucl. Med. 19 (1978) 725.
68. GORIS M.L., DASPIT S.G., McLAUGHLIN P., KRISS J.P.
Interpolative background subtraction.
J. Nucl. Med. 17 (1976) 744.
69. HÖR G.
Vortrag im Rahmen des Symposiums "Kardiovaskuläre
Nuklearmedizin" am 22.11.1980 in Bad Kreuznach.

Lebenslauf

=====

Am 19.12.1943 wurde ich, Gert Dietrich Traurig, in München als Sohn des gelernten Kunstschlossers und späteren technischen Angestellten Alois Traurig und seiner Ehefrau Maria Traurig geb. Rahm, als Ältester von zwei Söhnen geboren.

Nach 5 jährigen Besuch der Volksschule in Gräfelfing/München wechselte ich in das dortige Realgymnasium, Abitur 1964.

Zum Wintersemester 1964/65 Beginn des Studiums der Allgemeinen Naturwissenschaften an der Ludwig Maximilians-Universität München. Nach 3 Semestern Übertritt in die Medizinische Fakultät. Vorphysikum 1967, Physikum 1968, Staatsexamen im Wintersemester 1971/72.

Anschließend Medizinalassistentenzeit in Innerer Medizin am Klinikum Westend der Freien Universität Berlin unter Professor Dr. med. Neuhaus, in Chirurgie am Städtischen Krankenhaus Bad Aibling bei Chefarzt Dr. med. Köstler und schließlich wiederum in Innerer Medizin an der I. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach unter Professor Dr. med. Ottenjann. Am 30.06.1973 Approbation als Arzt. Im unmittelbaren Anschluß daran Übernahme als Assistenzarzt an die II. Medizinische Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach, Schwerpunkt Kardiologie, unter Professor Dr. med. Henselmann. Nach dem Ausscheiden auf eigenen Wunsch zum 31.03.1976 Tätigkeit als Praxisvertreter in Internistischen und Allgemeinen Praxen bis Ende 1977. Am 14.05.1976 Verheiratung mit Pamela Traurig geb. Chopra, aus Eminabad, Indien. Seit 01.01.1978 Assistenzarzt am Radiologischen Institut der Städtischen Kliniken Fulda unter Professor Dr. med. Haas.

Herrn Professor Dr. med. J. P. Haas möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas danken.

Herrn Dr. rer. nat. P. Schneider sei für die stets hilfreiche Beratung während des Fortschreitens dieser Arbeit gedankt.

Ferner gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. H. Nieth und Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. Huhmann für die großzügige Überlassung der coronarangiographischen Untersuchungsergebnisse.

